(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0073346
(43) 공개일자 2023년05월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 14/52 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/24 (2013.01)
A61K 47/6811 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7015916(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년11월28일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7017817
원출원일자(국제) 2017년11월28일
심사청구일자 2020년11월16일
(85) 번역문제출일자 2023년05월11일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2017/042570
(87) 국제공개번호 WO 2018/097308
국제공개일자 2018년05월31일
(30) 우선권주장
JP-P-2016-229882 2016년11월28일 일본(JP)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
이가와 도모유키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
이시카와 히로유키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(74) 대리인
제일특허법인(유)

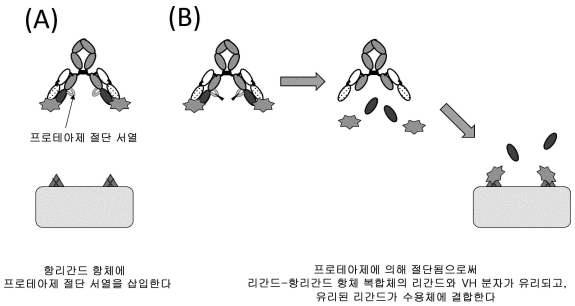
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **리간드 결합 활성을 조정 가능한 리간드 결합 분자**

(57) 요 약

본 발명은, 절단 사이트가 절단됨으로써 리간드로의 결합 활성이 감약되는 리간드 결합 분자 및 그의 제조 방법, 당해 리간드 결합 분자와 리간드로 형성되는 복합체, 당해 리간드 결합 분자와 리간드를 포함하는 융합 단백질, 리간드 결합 분자 또는 리간드 결합 분자와 리간드의 융합 단백질을 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6813 (2017.08)
C07K 14/52 (2013.01)
C07K 14/521 (2013.01)
C07K 14/70521 (2013.01)
C07K 16/244 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2319/50 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

리간드에 결합 가능한 분자로서, 당해 분자는 적어도 1개의 절단 사이트, 및 리간드 결합 활성을 갖는 도메인을 포함하는 폴리펩티드이며, 상기 리간드가 절단 사이트에서 절단될 때 리간드 결합 분자로부터 유리되는, 리간드 결합 분자.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 리간드는 생물 활성을 갖는 분자이며, 상기 리간드 결합 분자는 상기 리간드와의 결합으로 상기 리간드의 생물 활성을 저해하는, 리간드 결합 분자.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 리간드 결합 활성을 갖는 도메인은 리간드에 결합하는 항원 결합 도메인 또는 항체 단편을 포함하는, 리간드 결합 분자.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

상기 리간드는 적어도 하나의 절단 사이트에서 리간드 결합 분자가 절단된 후, 생물 활성을 회복하는, 리간드 결합 분자.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

절단된 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 결합 활성이 감약되는, 리간드 결합 분자.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분자가 항체 정상 영역을 포함하는, 리간드 결합 분자.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

절단 사이트에서 절단될 때 리간드 결합 분자로부터 유리된 리간드가 절단 사이트에서의 절단 전 리간드 결합 분자에 결합된 리간드보다 짧은 반감기를 갖는, 리간드 결합 분자.

청구항 8

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 절단 사이트가 리간드 결합 활성을 갖는 도메인과 항체 정상 영역 사이에 위치하는, 리간드 결합 분자.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 절단 사이트가 프로테아제 절단 서열을 포함하는, 리간드 결합 분자.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 프로테아제가 마트립타제, 유로키나제(uPA), 카텝신, 콜라게나아제(collagenase), 퓨린, 플라스미노젠, 트롬빈, 세린프로테아제, 및 메탈로프로테아제로부터 선택되는, 리간드 결합 분자.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리간드가 사이토카인, 인터루킨, 인터페론, 조혈 인자, TNF 슈퍼패밀리, 케모카인, 세포 증식 인자, TGF-β 패밀리, 마이오카인, 아디포카인, 및 신경 영양 인자로부터 선택되는, 리간드 결합 분자.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리간드가 CXCL10, IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-21, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, TGF-β, TGF-α, MIG, I-TAC, RANTES, MCAF, MIP-1α, MIP-1β, PD1 및 IL-6R로부터 선택되는, 리간드 결합 분자.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리간드와 결합하고 있는, 리간드 결합 분자.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리간드와 융합되어 있는, 리간드 결합 분자.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 리간드 결합 분자를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 기재된 리간드 결합 분자와 리간드를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 기재된 리간드 결합 분자와 리간드가 융합되어 있는 융합 단백질을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 리간드 결합 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 리간드 결합 분자를 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 적어도 1개의 절단 사이트를 갖고, 당해 절단 사이트가 절단된 상태에서 리간드와의 결합이 감약(減弱)되는 리간드 결합 분자, 당해 리간드 결합 분자의 제조 방법, 및 당해 리간드 결합 분자를 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 항체는 혈장 중에서의 안정성이 높고, 부작용도 적으므로 의약품으로서 주목받고 있다. 그 중에서도 IgG형의 항체 의약은 다수 출시되어 있고, 현재도 수많은 항체 의약이 개발되고 있다(비특허문헌 1, 및 비특허문헌 2).

[0003] 항체 의약을 이용한 암치료약으로서, 지금까지의 CD20 항원에 대한 리툭산, EGFR 항원에 대한 세툭시맙, HER2 항원에 대한 허셉틴 등이 승인되어 있다(비특허문헌 3). 이들 항체 분자는, 암세포에 발현하고 있는 항원에 대해서 결합하여, ADCC나 시그널 저해 등에 의해 암세포에 대한 상해 활성을 발휘한다.

[0004] 또한, 암세포에 고발현하는 암항원에 결합하는 항체 분자에 사이토카인 등의 생리 활성을 갖는 리간드를 융합시킨 이뮤노사이토카인에 의해, 리간드를 고형암으로 딜리버리(delivery)하는 방법이 알려져 있다. 이뮤노사이토카인에 의해 고형암에 딜리버리된 사이토카인이 면역을 활성화시킴으로써 항종양 효과를 발휘한다. IL2, IL12나 TNF를 비롯한 사이토카인은 독성이 강하기 때문에, 이들 사이토카인을 암 국소에서 작용시키기 위해 항체에 의해 암 국소에 딜리버리함으로써 부작용을 경감하면서, 효과를 강하게 하는 것이 기대되고 있지만(비특허문헌 4, 5, 6), 이들은 모두 전신 투여에서는 임상에서 충분한 효과를 나타내지 않고, therapeutic window가 좁고, 독성이 강해 전신 투여를 할 수 없는 등의 과제가 있어, 아직 의약품으로서 승인되어 있지 않다.

[0005] 이 큰 원인으로서, 이뮤노사이토카인이어도 전신 투여한 사이토카인은 전신에 폭로되어 버리기 때문에, 전신에서 작용하여 독성을 발휘할 수 있거나, 혹은 독성을 회피하기 위해서 극히 낮은 용량으로밖에 투여할 수 없는 것을 들 수 있다. 암항원에 결합하는 항체에 IL2를 융합한 이뮤노사이토카인과 암항원에 결합하지 않는 항체에 IL2를 융합한 이뮤노사이토카인에서 항종양 효과는 변함 없었다고 하는 보고도 있다(비특허문헌 7).

[0006] 상기의 문제를 회피하는 방법으로서, 사이토카인과 사이토카인 리셉터 사이를 암에서 고발현하는 프로테아제에 의해 절단되는 링커로 결합시킨 분자가 보고되어 있다. 사이토카인은 링커로 결합된 사이토카인 리셉터에 의해 저해되고 있지만, 링커가 프로테아제에 의해 절단되면, 사이토카인이 사이토카인 리셉터로부터 유리되어, 활성체가 된다. 예로서 TNF-alpha와 TNF-R을 uPA로 절단되는 링커로 결합시킨 분자(비특허문헌 8)가 보고되고, IL2와 IL2R을 MMP2로 절단되는 링커로 결합시킨 분자(비특허문헌 9)가 보고되어 있다. 그렇지만, 이들 분자는 링커의 절단 전이어도 사이토카인은 활성을 갖고 있고, 링커의 절단에 의해 활성이 약 10배 정도밖에 향상되지 않는다. 또한, IL2R 대신에 항IL2 scFv를 MMP-2로 절단되는 링커를 개재하여 IL2와 결합시킨 분자(비특허문헌 9)가 보고되어 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Monoclonal antibody successes in the clinic. Janice M Reichert, Clark J Rosensweig, Laura B Faden & Matthew C Dewitz, Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

(비특허문헌 0002) The therapeutic antibodies market to 2008. Pavlou AK, Belsey MJ., Eur. J. Pharm. Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

(비특허문헌 0003) Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Weiner LM, Surana R, Wang S., Nat. Rev. Immunol. (2010) 10 (5), 317-327

(비특허문헌 0004) Cyclophosphamide and tucotuzumab (huKS-IL2) following first-line chemotherapy in responding patients with extensive-disease small-cell lung cancer. Gladkov O, Ramlau R, Serwatowski P, Milanowski J, Tomeczko J, Komarnitsky PB, Kramer D, Krzakowski MJ. Anticancer Drugs. 2015 Nov;26(10):1061-8.

(비특허문헌 0005) Defining the Pharmacodynamic Profile and Therapeutic Index of NHS-IL12 Immunocytokine in Dogs with Malignant Melanoma. Paoloni M, Mazcko C, Selting K, Lana S, Barber L, Phillips J, Skorupski K, Vail D, Wilson H, Biller B, Avery A, Kiupel M, LeBlanc A, Bernhardt A, Brunkhorst B, Tighe R, Khanna C. PLoS One. 2015 Jun 19;10(6):e0129954.

(비특허문헌 0006) Isolated limb perfusion with the tumor-targeting human monoclonal antibody-cytokine fusion protein L19-TNF plus melphalan and mild hyperthermia in patients with locally advanced extremity melanoma. Papadia F, Basso V, Patuzzo R, Maurichi A, Di Florio A, Zardi L, Ventura E,

Gonzalez-Iglesias R, Lovato V, Giovannoni L, Tasciotti A, Neri D, Santinami M, Menssen HD, De Cian F. J Surg Oncol. 2013 Feb;107(2):173-9.

(비특허문헌 0007) Antigen specificity can be irrelevant to immunocytokine efficacy and biodistribution. Tzeng A, Kwan BH, Opel CF, Navaratna T, Wittrup KD. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 17;112(11):3320-5.

(비특허문헌 0008) Cancer Immunol Immunother. 2006 Dec;55(12):1590-600. Epub 2006 Apr 25. Target-selective activation of a TNF prodrug by urokinase-type plasminogen activator (uPA) mediated proteolytic processing at the cell surface. Gerspach J1, Nemeth J, Munkel S, Wajant H, Pfizenmaier K.

(비특허문헌 0009) Immunology. 2011 Jun;133(2):206-20. doi: 10.1111/j. 1365-2567. 2011.03428.x. Epub 2011 Mar 23. Development of an attenuated interleukin-2 fusion protein that can be activated by tumour-expressed proteases. Puskas J1, Skrombolas D, Sedlacek A, Lord E, Sullivan M, Frelinger J.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은, 이와 같은 정황에 비추어 이루어진 것으로, 그 목적 중 하나는, 사이토카인 혹은 케모카인 등의 리간드를 표적 조직에 있어서 선택적으로 활성화하는 리간드 결합 분자, 당해 리간드 결합 분자를 포함하는 의약 조성물, 당해 의약 조성물 및 당해 유효 성분의 제조 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은, 상기의 목적을 달성하기 위해서 예의 연구를 진행시킨 바, 절단 사이트가 절단됨으로써 리간드에 대한 결합 활성이 감약되는 리간드 결합 분자를 창작했다. 또한, 본 발명자들은, 당해 리간드 결합 분자 또는 당해 리간드 결합 분자를 포함하는 의약 조성물이, 당해 리간드를 이용하여 질환을 치료하는 것에 유용함을 발견함과 함께, 당해 리간드 결합 분자를 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료에 유용함, 및 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 당해 리간드 결합 분자가 유용함을 발견했다. 또한, 본 발명자들은, 당해 리간드 결합 분자의 제조 방법을 창작하여 본 발명을 완성시켰다.

[0010] 본 발명은 이와 같은 지견에 기초하는 것으로, 구체적으로는 이하에 예시적으로 기재하는 태양을 포함하는 것이다.

[0011] (1) 리간드에 결합 가능한 분자로서, 당해 분자는 절단 사이트를 적어도 1개 갖는 폴리펩티드이며, 또한 당해 분자가 적어도 1개의 절단 사이트에서 절단된 상태에서 리간드와의 결합이 감약되는, 리간드 결합 분자.

[0012] (2) 상기 절단 사이트가 절단된 상태에서는, 상기 리간드가 상기 리간드 결합 분자로부터 유리되는, (1)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0013] (3) 상기 절단 사이트는 프로테아제 절단 서열을 포함하는, (1) 또는 (2)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0014] (4) 상기 프로테아제는 표적 조직 특이적 프로테아제인, (3)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0015] (5) 상기 표적 조직이 암조직이며, 상기 표적 조직 특이적 프로테아제는 암조직 특이적 프로테아제인, (4)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0016] (6) 상기 표적 조직이 염증 조직이며, 상기 표적 조직 특이적 프로테아제는 염증 조직 특이적 프로테아제인, (4)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0017] (7) 상기 프로테아제는, 마트립타제, 유로키나제(uPA), 및 메탈로프로테아제로부터 선택되는 적어도 1개의 프로테아제인, (3) 내지 (6) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0018] (8) 상기 프로테아제 절단 서열은, 서열 번호: 3, 34, 66, 70, 71, 72, 73, 35, 75, 76, 및 345에 기재된 서열로부터 선택되는 서열을 포함하는 서열인, (3)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0019] (9) 상기 프로테아제 절단 서열의 일단에, 제 1 가동 링커가 추가로 부가되어 있는, (3) 내지 (8) 중 어느 하나

에 기재된 리간드 결합 분자.

[0020] (10) 상기 프로테아제 절단 서열의 타단에, 제 2 가동 링커가 추가로 부가되어 있는, (9)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0021] (11) 상기 제 1 가동 링커는, 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 가동 링커인, (9)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0022] (12) 상기 제 2 가동 링커는, 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 가동 링커인, (10)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0023] (13) 상기 리간드 결합 분자는 항체 VH와, 항체 VL과, 항체 정상 영역을 포함하는, (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0024] (14) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 상기 항체 정상 영역 내에 위치하는, (13)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0025] (15) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 중쇄 정상 영역 118번 아미노산(EU 넘버링)으로부터 항체 중쇄 정상 영역 140번 아미노산(EU 넘버링)까지의 서열 중의 임의의 위치에 삽입되는, (14)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0026] (16) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 경쇄 정상 영역 108번 아미노산(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 108번)으로부터 항체 경쇄 정상 영역 131번 아미노산(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 131번)까지의 서열 중의 임의의 위치에 삽입되는, (14)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0027] (17) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 상기 항체 VH 내 혹은 상기 항체 VL 내에 위치하는, (13)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0028] (18) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 VH7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 16번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 40번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 47번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 55번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 69번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 73번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 79번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 83번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 89번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 95번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 99번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 및 101번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 113번 아미노산(Kabat 넘버링)까지로 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열 중의 임의 위치에 삽입되는, (17)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0029] (19) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 VL7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 19번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 39번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 46번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 49번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 62번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 및 96번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 107번 아미노산(Kabat 넘버링)까지로 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열 중의 임의 위치에 삽입되는, (17)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0030] (20) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 상기 항체 정상 영역과 상기 항체 VH의 경계 부근, 또는/및 상기 항체 정상 영역과 상기 항체 VL의 경계 부근에 위치하는, (13)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0031] (21) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 VH109번의 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 항체 중쇄 정상 영역 122번의 아미노산(EU 넘버링)까지의 서열 중의 임의 위치에 삽입되는, (20)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0032] (22) 상기 절단 사이트, 또는 상기 프로테아제 절단 서열, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커, 또는 프로테아제 절단 서열과 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 항체 VL104번의 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 항체 경쇄 정상 영역 113번의 아미노산(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 113위)까지의 서열 중의 임의 위치에

삽입되는, (20)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0033] (23) 상기 리간드 결합 분자 중의 상기 항체 VL과 상기 항체 VH는 회합하고 있고, 당해 회합은 상기 절단 사이트가 절단되는 것에 의해 해소되거나, 또는 상기 프로테아제 절단 서열이 프로테아제로 절단되는 것에 의해 해소되는, (13) 내지 (22) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0034] (24) 상기 리간드는 생물 활성을 갖는 분자이며, 상기 리간드 결합 분자는 상기 리간드와의 결합으로 상기 리간드의 생물 활성을 저해하는, (1) 내지 (23) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0035] (25) 상기 리간드는 사이토카인 또는 케모카인인, (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0036] (26) 상기 리간드는, 인터루킨, 인터페론, 조혈 인자, TNF 슈퍼패밀리, 케모카인, 세포 증식 인자, 및 TGF-β 패밀리로부터 선택되는 리간드인, (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0037] (27) 상기 리간드는 CXCL10, IL12, PD1, 또는 IL6R인, (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0038] (28) 상기 리간드는 CXCL10이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL을 포함하고, 당해 리간드 결합 분자는:

[0039] (a) 서열 번호: 374가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 375가 되는 H-CDR2, 서열 번호:376이 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 VH, 서열 번호: 377이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 378이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 379가 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 VL을 갖거나; 또는

[0040] (b) 서열 번호: 380이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 381이 되는 H-CDR2, 서열 번호:382가 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 VH, 서열 번호: 383이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 384가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 385가 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 VL을 갖거나; 또는

[0041] (c) (a) 또는 (b)와 경합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖거나; 또는

[0042] (d) (a) 또는 (b)와 동일 에피토프에 결합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖는, (27)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0043] (29) 상기 리간드 결합 분자는, 서열 번호: 4~14, 23~27, 33, 59, 60, 356, 및 367로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 중쇄, 또는 서열 번호: 15~22로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 경쇄를 포함하는 항체인, (28)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0044] (30) 상기 리간드는 IL12이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL을 포함하고, 당해 리간드 결합 분자는:

[0045] (a) 서열 번호: 386이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 387이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 388이 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 VH, 서열 번호: 389가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 390이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 391이 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 VL을 갖거나; 또는

[0046] (b) (a)와 경합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖거나; 또는

[0047] (c) (a)와 동일 에피토프에 결합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖는, (27)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0048] (31) 상기 리간드 결합 분자는, 서열 번호: 146으로 나타내는 항체 중쇄를 포함하는 항체인, (30)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0049] (32) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL을 포함하고, 당해 리간드 결합 분자는:

[0050] (a) 서열 번호: 392가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 393이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 394가 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 VH, 서열 번호: 395가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 396이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 397이 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 VL을 갖거나; 또는

[0051] (b) (a)와 경합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖거나; 또는

[0052] (c) (a)와 동일 에피토프에 결합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖는, (27)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0053] (33) 상기 리간드 결합 분자는, 서열 번호: 304 및 305로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 중쇄, 또는 서열 번호: 306~315, 및 322로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 경쇄를 포함하는 항체인, (32)에 기재된 리간드

결합 분자.

[0054] (34) 상기 리간드는 IL-6R(IL-6 수용체)이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL을 포함하고, 당해 리간드 결합 분자는:

[0055] (a) 서열 번호: 398이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 399가 되는 H-CDR2, 서열 번호: 400이 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 VH, 서열 번호: 401이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 402가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 403이 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 VL을 갖거나; 또는

[0056] (b) (a)와 경합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖거나; 또는

[0057] (c) (a)와 동일 에피토프에 결합하는 항체 VH와 항체 VL을 갖는, (27)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0058] (35) 상기 리간드 결합 분자는, 서열 번호: 153~156, 157~159, 및 404~470으로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 중쇄, 또는 서열 번호: 471~535로 나타내는 서열로부터 선택되는 항체 경쇄를 포함하는 항체인, (34)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0059] (36) 상기 리간드 결합 분자는 IgG 항체인, (1) 내지 (35) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0060] (37) 상기 리간드와 결합하고 있는 (1) 내지 (36) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0061] (38) 상기 리간드와 융합되어 있는 (1) 내지 (36) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0062] (39) 상기 리간드 결합 분자가 리간드와 융합되어 있는 상태에서는 추가로 다른 리간드와 결합하지 않는, (38)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0063] (40) 상기 리간드 결합 분자는, 링커를 개재하여 상기 리간드와 융합되어 있는, (38) 또는 (39)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0064] (41) 상기 링커는 프로테아제 절단 서열을 포함하지 않는, (40)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0065] (42) 상기 리간드는 CXCL10이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (38) 내지 (41) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0066] (43) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (42)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0067] (44) 상기 리간드는 CXCL10이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 경쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, 상기 리간드 결합 분자는:

[0068] (a) 서열 번호: 374가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 375가 되는 H-CDR2, 서열 번호:376이 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 중쇄와, 서열 번호: 377이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 378이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 379가 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 경쇄를 갖거나; 또는

[0069] (b) 서열 번호: 380이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 381이 되는 H-CDR2, 서열 번호:382가 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 중쇄와, 서열 번호: 383이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 384가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 385가 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 경쇄를 갖는,

[0070] (42) 또는 (43)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0071] (45) 상기 리간드는 서열 번호: 370으로 나타나는 CXCL10 개변체인, (42) 내지 (44) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0072] (46) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (38) 내지 (41) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0073] (47) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (46)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0074] (48) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 395가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 396이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 397이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 392가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 393이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 394가 되는 H-CDR3을 갖는, (46) 또는 (47)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0075] (49) 상기 리간드는 서열 번호: 320으로 나타나는 PD1인, (46) 내지 (48) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0076] (50) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 중쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, PD1과 항체 중쇄가 융합된 일련의 폴리펩티드는 서열 번호: 323 및 324로 나타내는 서열로부터 선택되는 서열을 포함하는, (46) 내지 (49) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0077] (51) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 경쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, PD1과 항체 경쇄가 융합된 일련의 폴리펩티드는 서열 번호: 325~334로 나타내는 서열로부터 선택되는 서열을 포함하는, (46) 내지 (49) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0078] (52) 상기 리간드는 IL12이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (38) 내지 (41) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0079] (53) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (52)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0080] (54) 상기 리간드는 IL12이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 389가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 390이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 391이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 386이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 387이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 388이 되는 H-CDR3을 갖는, (52) 또는 (53)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0081] (55) 상기 리간드는 IL-6R이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (38) 내지 (41) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자.

[0082] (56) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (55)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0083] (57) 상기 리간드는 IL-6R이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 401이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 402가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 403이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 398이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 399가 되는 H-CDR2, 서열 번호: 400이 되는 H-CDR3을 갖는, (55) 또는 (56)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0084] (58) 상기 리간드와, 상기 리간드와 결합하고 있는 (1) 내지 (36) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자로 형성되어 있는 복합체.

[0085] (59) 상기 리간드와, (1) 내지 (36) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자가 융합되어 있는 융합 단백질.

[0086] (60) 상기 리간드 결합 분자가 리간드와 융합되어 있는 상태에서는 추가로 다른 리간드와 결합하지 않는, (59)에 기재된 융합 단백질.

[0087] (61) 상기 리간드 결합 분자는, 링커를 개재하여 상기 리간드와 융합되어 있는, (59) 또는 (60)에 기재된 융합 단백질.

[0088] (62) 상기 링커는 프로테아제 절단 서열을 포함하지 않는, (61)에 기재된 융합 단백질.

[0089] (63) 상기 링커는, 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 링커인, (61) 또는 (62)에 기재된 융합 단백질.

[0090] (64) 상기 리간드는 CXCL10이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (59) 내지 (63) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0091] (65) 상기 절단 사이트는 상기 리간드 결합 분자의 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (64)에 기재된 융합 단백질.

[0092] (66) 상기 리간드는 CXCL10이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 경쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, 상기 리간드 결합 분자는:

[0093] (a) 서열 번호: 374가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 375가 되는 H-CDR2, 서열 번호:376이 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 중쇄와, 서열 번호: 377이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 378이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 379가 되는 L-CDR3을 포함하는 항체 경쇄를 갖거나; 또는

[0094] (b) 서열 번호: 380이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 381이 되는 H-CDR2, 서열 번호:382가 되는 H-CDR3을 포함하는 항체 중쇄와, 서열 번호: 383이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 384가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 385가 되는 L-CDR3을

포함하는 항체 경쇄를 갖는,

[0095] (64) 또는 (65)에 기재된 융합 단백질.

[0096] (67) 상기 리간드는 서열 번호: 370으로 나타나는 CXCL10 개변체인, (64) 내지 (66) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0097] (68) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (59) 내지 (63) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0098] (69) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (68)에 기재된 리간드 결합 분자.

[0099] (70) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 395가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 396이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 397이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 392가 되는 H-CDR1, 서열 번호: 393이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 394가 되는 H-CDR3을 갖는, (68) 또는 (69)에 기재된 융합 단백질.

[0100] (71) 상기 리간드는 서열 번호: 320으로 나타나는 PD1인, (68) 내지 (70) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0101] (72) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 중쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, PD1과 항체 중쇄가 융합된 일련의 폴리펩티드는 서열 번호: 323 및 324로 나타내는 서열로부터 선택되는 서열을 포함하는, (68) 내지 (71) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0102] (73) 상기 리간드는 PD1이며, 상기 리간드 결합 분자에 포함되는 항체 경쇄가 상기 리간드와 융합되어 있고, PD1과 항체 경쇄가 융합된 일련의 폴리펩티드는 서열 번호: 325~334로 나타내는 서열로부터 선택되는 서열을 포함하는, (68) 내지 (71) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0103] (74) 상기 리간드는 IL12이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (59) 내지 (63) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0104] (75) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (74)에 기재된 융합 단백질.

[0105] (76) 상기 리간드는 IL12이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 389가 되는 L-CDR1, 서열 번호: 390이 되는 L-CDR2, 서열 번호: 391이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 386이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 387이 되는 H-CDR2, 서열 번호: 388이 되는 H-CDR3을 갖는, (74) 또는 (75)에 기재된 융합 단백질.

[0106] (77) 상기 리간드는 IL-6R이며, 상기 리간드 결합 분자는 항체 경쇄와 항체 중쇄를 포함하고 있고, 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄는 상기 리간드와 융합되어 있는, (59) 내지 (63) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질.

[0107] (78) 상기 절단 사이트는 상기 항체 경쇄 또는 상기 항체 중쇄에 포함되는, (77)에 기재된 융합 단백질.

[0108] (79) 상기 리간드는 IL-6R이며, 상기 항체 경쇄는 서열 번호: 401이 되는 L-CDR1, 서열 번호: 402가 되는 L-CDR2, 서열 번호: 403이 되는 L-CDR3을 갖고, 상기 항체 중쇄는 서열 번호: 398이 되는 H-CDR1, 서열 번호: 399가 되는 H-CDR2, 서열 번호: 400이 되는 H-CDR3을 갖는, (77) 또는 (78)에 기재된 융합 단백질.

[0109] (80) (1) 내지 (57) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자를 포함하는, 의약 조성물.

[0110] (81) (1) 내지 (37) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자와 리간드를 포함하는, 의약 조성물.

[0111] (82) (58)에 기재된 복합체를 포함하는, 의약 조성물.

[0112] (83) (59) 내지 (79) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질을 포함하는, 의약 조성물.

[0113] (84) (1) 내지 (57) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자를 제조하는 방법.

[0114] (85) 리간드에 결합 가능한 분자 중에, 프로테아제 절단 서열을 도입하는 것을 포함하는, (84)에 기재된 제조 방법.

[0115] (86) 프로테아제 절단 서열을 갖는 리간드 결합 분자와 그의 리간드를 융합시키는 것을 포함하는, (59) 내지 (79) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질의 제조 방법.

[0116] (87) (1) 내지 (57) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

[0117] (88) (87)에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0118] (89) (87)에 기재된 폴리뉴클레오티드 혹은 (88)에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0119] (90) (89)에 기재된 숙주 세포를 배양하는 공정을 포함하는, (1) 내지 (57) 중 어느 하나에 기재된 리간드 결합 분자를 제조하는 방법.

[0120] (91) (59) 내지 (79) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

[0121] (92) (91)에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0122] (93) (91)에 기재된 폴리뉴클레오티드 혹은 (92)에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0123] (94) (93)에 기재된 숙주 세포를 배양하는 공정을 포함하는, (59) 내지 (79) 중 어느 하나에 기재된 융합 단백질을 제조하는 방법.

도면의 간단한 설명

[0124] 도 1은 표적 조직에서 특이적으로 유리되는 리간드-링커-항리간드 항체의 VH분자를 포함하는 IgG 항체와 리간드의 융합 단백질, 및 그의 활성화의 일 양식을 나타내는 도면이다. 리간드와 항리간드 항체는 링커로 연결되어 있다.

도 2는 표적 조직에서 특이적으로 리간드를 유리시키는 IgG 항체, 및 그의 활성화의 일 양식을 나타내는 도면이다. VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입된 항리간드 항체와 리간드는 혼합되어 개체에 투여된다.

도 3은 표적 조직에서 특이적으로 리간드를 유리시키는 IgG 항체, 및 그의 활성화의 일 양식을 나타내는 도면이다. VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입된 항리간드 항체가 개체에 투여된다. 투여된 항체는 체내에 원래 존재하는 리간드에 결합하고, 이후는 도 2의 활성화 양식과 마찬가지이다.

도 4는 MabCXCL10과 인간 CXCL10의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 5a는 MabCXCL10의 항체 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자의 모델을 나타내는 도면이다.

도 5b는 작성한 각 중쇄 개변체의 명칭, 프로테아제 절단 서열을 삽입한 위치, 삽입한 아미노산 서열을 나타내는 도면이다. 삽입 부위를 [insert]로 나타내는 도면이다.

도 5c는 작성한 각 경쇄 개변체의 명칭, 프로테아제 절단 서열을 삽입한 위치, 삽입한 아미노산 서열을 나타내는 도면이다. 삽입 부위를 [insert]로 나타내는 도면이다.

도 6a는 MabCXCL10의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자와 인간 CXCL10의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 6b는 MabCXCL10의 경쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자와 인간 CXCL10의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 7a는 (A) MabCXCL10의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자를 프로테아제(MT-SP1) 처리 후, 환원 SDS-PAGE로 영동하고, 쿠마시 브릴리언트 블루(CBB)로 검출하는 것에 의해 절단의 정도를 평가한 결과를 나타내는 도면이다. 프로테아제 처리에 의해 생긴 2개의 새로운 밴드 중, 15 kDa 부근에 생긴 밴드가 VH에서 유래하는 밴드이고, 25-50 kDa의 위치에 나타난 밴드가 정상 영역에서 유래하는 밴드이다.

도 7b는 (A)의 계속, 및 (B) MabCXCL10의 경쇄의 가변 영역과 정상 영역에 프로테아제 절단 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자를 프로테아제(MT-SP1) 처리 후, 절단의 정도를 환원 SDS-PAGE로 평가한 결과를 나타내는 도면이다. 프로테아제 처리에 의해 절단된 경쇄 유래의 2개의 새로운 밴드가 생기고 있다.

도 7c는 (B)의 계속을 나타내는 도면이다.

도 8은 MabCXCL10의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 삽입함으로써 작성한 각 중쇄 개변체의 명칭, 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 삽입한 위치, 삽입한 아미노산 서열을 나타내는 도면이다. 삽입 부위를 [insert]로 나타낸다.

도 9는 MabCXCL10의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 삽

입함으로써 작성한 항체 분자와 인간 CXCL10의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 10a는 MabCXCL10의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열과 링커 서열을 삽입함으로써 작성한 항체 분자를 프로테아제(uPA, MT-SP1) 처리 후, 환원 SDS-PAGE로 영동하고, CBB로 검출하는 것에 의해 절단의 정도를 평가한 결과를 나타내는 도면이다. 프로테아제 처리에 의해 생긴 2개의 새로운 밴드 중, 15 kDa 부근에 생긴 밴드가 VH에서 유래하는 밴드이며, 25-50 kDa의 위치에 나타난 밴드가 정상 영역에서 유래하는 밴드이다.

도 10b는 도 10a의 계속을 나타내는 도면이다.

도 11a는 MabCXCL10a와 CXCL10의 복합체를 프로테아제(MT-SP1) 처리하는 것에 의해 CXCL10이 유리되는지 여부를 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 11b는 EEIVHC006a/EEIVL과 CXCL10의 복합체를 프로테아제(MT-SP1) 처리하는 것에 의해 CXCL10이 유리되는지 여부를 평가한 결과를 나타내는 도면이다.

도 12는 MabCXCL10의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근의 아미노산 서열의 일부를 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열로 치환함으로써 작성한 각 중쇄의 명칭, 아미노산을 삽입 및 개변한 부위, 삽입 서열, 삽입 및 개변 후의 아미노산 서열을 나타내는 도면이다. 삽입 부위를 [insert]로 나타낸다. 「삽입 위치 및 개변 위치」의 난에 있어서 취소선으로 나타내는 아미노산 잔기는 삽입 서열을 삽입 시에 제거되어 있다. 즉, 삽입 서열의 1번 C말단측의 아미노산으로 치환되어 있다.

도 13은 MabCXCL10의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근의 아미노산 서열의 일부를 프로테아제 절단 서열과 가동 링커로 치환함으로써 작성한 항체 분자를 프로테아제(uPA, MT-SP1) 처리 후, 환원 SDS-PAGE로 영동하고, CBB로 검출하는 것에 의해 절단의 정도를 평가한 결과를 나타내는 도면이다. 프로테아제 처리에 의해 생긴 2개의 새로운 밴드 중, 15 kDa 부근에 생긴 밴드가 VH에서 유래하는 밴드이며, 25-50 kDa의 위치에 나타난 밴드가 정상 영역에서 유래하는 밴드이다.

도 14는 루시페라제 활성(발광치)을 나타내는 도면이다.

도 15는 CXCL10-항CXCL10 항체 융합 단백질을 프로테아제로 절단한 전후의 SDS-PAGE의 결과이다.

도 16은 루시페라제 활성(발광치)을 나타내는 도면이다.

도 17은 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단을 평가한 환원 SDS-PAGE의 도면이다.

도 18은 IL-12와 항체를 첨가했을 때의 인터페론 감마의 산생을 나타낸 도면이다. NoAb는 항체를 첨가하지 않고 IL-12만을 첨가한 샘플이며, NoIL-12는 IL-12도 항체도 첨가하지 않았던 샘플이다.

도 19a는 항체의 프로테아제에 의한 절단을 나타내는 도면이다.

도 19b는 항체의 프로테아제에 의한 절단을 나타내는 도면이다.

도 20a는 각종 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 20b는 각종 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 21은 각종 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22a는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22b는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22c는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22d는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22e는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22f는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22g는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22h는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 22i는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 23a는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 23b는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 23c는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 24a는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 24b는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 24c는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 24d는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 24e는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 25a는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 25b는 MRA 개변체를 프로테아제로 절단한 결과를 나타내는 도면이다.

도 26은 프로테아제 처리 항체/프로테아제 미처리 항체와 PD1을 포함하는 결합 평가용 샘플 중의 PD1의 5C4-bio에 대한 결합을 나타내는 리얼타임 그래프를 비교한 도면이다. 흑색의 태선은 프로테아제 처리 항체를 포함하는 결합 평가용 샘플, 회색의 세선은 프로테아제 미처리 항체를 포함하는 결합 평가용 샘플이다. X축은 측정 시간(초)을 나타내고, 측정 개시를 0초로 했다. Y축은 결합을 나타낸다. 각 그래프의 명칭은 평가용 샘플 중에 포함되는 항체를 나타내고 있고, None(항원만)의 그래프에서는 평가용 샘플로서 항원만을 사용하고, 항체를 혼합하고 있지 않다.

도 27은 프로테아제 처리 항체와 프로테아제 미처리 항체의 전기 영동 결과이다. Protease(+) 레인은 프로테아제 처리 항체이며, protease(-) 레인은 프로테아제 미처리 항체이다.

도 28은 프로테아제 처리 항체와 프로테아제 처리 미처리 항체의 PD1에 대한 결합을 나타내는 리얼타임 그래프를 비교한 도면이다. 흑색의 태선은 프로테아제 처리 항체, 회색의 세선은 프로테아제 미처리 항체를 나타낸다. X축은 측정 시간(초)을 나타내고, 측정 개시를 0초로 했다. Y축은 결합을 나타낸다. 각 그래프의 명칭은 사용한 항체를 나타내고 있고, None의 그래프에서는 PBS buffer만을 사용하고, 항체를 사용하고 있지 않다.

도 29는 PD1 존재하에서 프로테아제 처리를 행한 샘플과 PD1 존재하에서 프로테아제 처리를 행하지 않았던 샘플에 존재하는 유리 PD1의 5C4-bio에 대한 결합을 나타내는 리얼타임 그래프를 비교한 도면. 흑색의 태선은 프로테아제 처리를 행한 샘플, 회색의 세선은 프로테아제 처리를 행하지 않았던 샘플을 나타낸다. X축은 측정 시간(초)을 나타내고, 측정 개시를 0초로 했다. Y축은 결합을 나타낸다. 각 그래프의 명칭은 샘플 중에 포함되는 항체를 나타내고 있고, 「항원과 프로테아제」의 그래프에서는 샘플 중에 PD1만을 포함하고, 항체를 포함하지 않았다.

도 30은 프로테아제 처리 융합 단백질과 프로테아제 미처리 단백질 용액 중에 존재하는 유리 PD1의 5C4-bio에 대한 결합을 나타내는 리얼타임 그래프를 비교한 도면. 흑색의 태선은 프로테아제 처리를 행한 샘플, 회색의 세선은 프로테아제 처리를 행하지 않았던 샘플을 나타낸다. X축은 측정 시간(초)을 나타내고, 측정 개시를 0초로 했다. Y축은 결합을 나타낸다. 각 그래프의 명칭은 융합 단백질 중을 나타내고 있고, None(항원만)의 그래프에서는 평가용 샘플로서 융합 단백질을 사용하지 않고, 항원 PD1만을 사용했다. 5C4H-G1T4/5C4L-KT0로 나타내는 그래프는 융합 단백질을 사용하지 않고, 5C4H-G1T4/5C4L-KT0 항체만을 사용했다.

도 31은 프로테아제 처리한 항체-PD1 융합 단백질의 전기 영동 결과이다. Protease(+) 레인은 프로테아제 처리 융합 단백질이며, protease(-) 레인은 프로테아제 미처리 융합 단백질이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0125] 본 발명에 있어서의 폴리펩티드란, 통상, 4 아미노산 정도 이상의 길이를 갖는 펩티드, 및 단백질을 가리킨다. 또한, 본 발명에 있어서의 폴리펩티드는 통상, 인공적으로 설계된 서열로 이루어지는 폴리펩티드이지만, 특별히

한정되지 않고, 예를 들어, 생물 유래의 폴리펩티드여도 된다. 또한, 천연 폴리펩티드, 혹은 합성 폴리펩티드, 재조합 폴리펩티드 등의 어느 것이어도 된다. 더욱이, 상기의 폴리펩티드의 단편도 또한, 본 발명의 폴리펩티드에 포함된다.

[0126] 본 명세서에 있어서, 예를 들어, Ala/A, Leu/L, Arg/R, Lys/K, Asn/N, Met/M, Asp/D, Phe/F, Cys/C, Pro/P, Gln/Q, Ser/S, Glu/E, Thr/T, Gly/G, Trp/W, His/H, Tyr/Y, Ile/I, Val/V로 표시되는 바와 같이, 아미노산은 1문자 코드 또는 3문자 코드, 또는 그 양방으로 표기되고 있다.

[0127] 폴리펩티드의 아미노산 서열 중의 아미노산의 개변을 위해서는, 부위 특이적 변이 유발법(Kunkel 등(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82, 488-492))이나 Overlap extension PCR 등의 공지된 방법이 적절히 채용될 수 있다. 또한, 천연의 아미노산 이외의 아미노산으로 치환하는 아미노산의 개변 방법으로서, 복수의 공지된 방법도 또한 채용될 수 있다(Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. (2006) 35, 225-249, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (11), 6353-6357). 예를 들어, 종지 코돈의 하나인 UAG 코돈(앰버 코돈)의 상보적 앰버 서프레서 tRNA에 비천연 아미노산이 결합된 tRNA가 포함되는 무세포 번역계 시스템(Clover Direct(Protein Express)) 등도 적합하게 이용된다.

[0128] 본 명세서에 있어서, 아미노산의 개변 부위를 나타낼 때에 이용되는 「및/또는」의 용어의 의의는, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함한다. 구체적으로는, 예를 들어 「37번, 45번, 및/또는 47번의 아미노산이 치환되어 있다」란 이하의 아미노산의 개변의 배리에이션이 포함된다;

[0129] (a) 37번, (b) 45번, (c) 47번, (d) 37번 및 45번, (e) 37번 및 47번, (f) 45번 및 47번, (g) 37번 및 45번 및 47번.

[0130] 본 명세서에 있어서, 또한, 아미노산의 개변을 나타내는 표현으로서, 특정한 위치를 나타내는 숫자의 전후에 개변 전과 개변 후의 아미노산의 1문자 코드 또는 3문자 코드를 병기한 표현이 적절히 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 가변 영역에 포함되는 아미노산의 치환을 가할 때에 이용되는 F37V 또는 Phe37Val이라고 하는 개변은, Kabat 넘버링으로 표시되는 37위의 Phe의 Val로의 치환을 나타낸다. 즉, 숫자는 Kabat 넘버링으로 표시되는 아미노산의 위치를 나타내고, 그 전에 기재되는 아미노산의 1문자 코드 또는 3문자 코드는 치환 전의 아미노산, 그 후에 기재되는 아미노산의 1문자 코드 또는 3문자 코드는 치환 후의 아미노산을 나타낸다. 마찬가지로, 항체 정상 영역에 포함되는 Fc 영역에 아미노산의 치환을 가할 때에 이용되는 P238A 또는 Pro238Ala라고 하는 개변은, EU 넘버링으로 표시되는 238위의 Pro의 Ala로의 치환을 나타낸다. 즉, 숫자는 EU 넘버링으로 표시되는 아미노산의 위치를 나타내고, 그 전에 기재되는 아미노산의 1문자 코드 또는 3문자 코드는 치환 전의 아미노산, 그 후에 기재되는 아미노산의 1문자 코드 또는 3문자 코드는 치환 후의 아미노산을 나타낸다.

[0131] 본 발명은, 절단 사이트를 갖고, 또한 당해 절단 사이트가 절단된 상태에서 리간드와의 결합이 감약되는 리간드 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명의 리간드 결합 분자는 폴리펩티드이며, 리간드에 결합 가능한 분자를 가리킨다.

[0132] 본 발명의 리간드 결합 분자는, 리간드에 결합 가능한 분자, 특히 미절단 상태에 있어서 리간드에 결합 가능한 분자이다. 여기의 「결합」은 통상, 정전력, 반데르발스력, 수소 결합 등의 비공유 결합을 주로 한 상호작용에 의한 결합을 말한다. 본 발명의 리간드 결합 분자의 리간드 결합 태양의 적합한 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, 항원 결합 영역, 항원 결합 분자, 항체, 및 항체 단편 등이 항원에 결합하는 항원 항체 반응을 들 수 있다.

[0133] 한편 리간드에 결합 가능이란, 리간드 결합 분자와 리간드가 비록 별개 분자여도, 리간드 결합 분자는 리간드에 결합 가능함을 의미하고, 공유 결합에 의해 리간드 결합 분자와 리간드를 연결함을 의미하지 않는다. 예를 들어 리간드와 리간드 결합 분자가 링커를 개재하여 공유 결합되어 있는 것을 들어, 리간드에 결합 가능하다고는 말하지 않는다. 또한 리간드와의 결합이 감약된다란, 상기 결합 가능한 능력이 감약됨을 말한다. 예를 들어 리간드와 리간드 결합 분자가 링커를 개재하여 공유 결합되어 있는 경우에, 그 링커가 절단됨을 들어 리간드와의 결합이 감약된다고는 볼 수 없다. 한편 본 발명에 있어서는, 리간드 결합 분자가 리간드에 결합 가능한 한, 리간드 결합 분자는 링커 등을 개재하여 리간드와 연결되어 있어도 된다.

[0134] 본 발명의 리간드 결합 분자는, 미절단 상태에서 리간드에 결합하는 것만으로 제한되고, 미절단 상태에서 목적으로 하는 리간드에 결합할 수 있는 한 어떠한 구조의 분자도 사용될 수 있다. 리간드 결합 분자의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, 항체의 중쇄 가변 영역(VH) 및 항체의 경쇄 가변 영역(VL), 단도메인 항체(sdAb), 생체 내에 존재하는 세포막 단백인 Avimer에 포함되는 35 아미노산 정도의 A 도메인으로 불리는 모듈

(국제 공개 WO2004/044011, WO2005/040229), 세포막에 발현하는 당단백질인 fibronectin 중의 단백질에 결합하는 도메인인 10Fn3 도메인을 포함하는 Adnectin(국제 공개 WO2002/032925), ProteinA의 58 아미노산으로 이루어지는 3개의 헬릭스의 다발(bundle)을 구성하는 IgG 결합 도메인을 scaffold로 하는 Affibody(국제 공개 WO1995/001937), 33 아미노산 잔기를 포함하는 턴과 2개의 역평행 헬릭스 및 루프의 서브유닛이 반복하여 겹겹이 쌓인 구조를 갖는 안키린 반복(ankyrin repeat: AR)의 분자 표면에 노출되는 영역인 DARPins(Designed Ankyrin Repeat proteins)(국제 공개 WO2002/020565), 호중구 젤라티나제 결합 리포칼린(neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)) 등의 리포칼린 분자에 있어서 고도로 보존된 8개의 역평행 스트랜드가 중앙 방향으로 비틀어진 배럴 구조의 편측을 지탱하는 4개의 루프 영역인 Anticalin 등(국제 공개 WO2003/029462), 칠성장어, 먹장어 등 무악류의 획득 면역 시스템으로서 이뮤노글로불린의 구조를 갖지 않는 가변성 림프구 수용체(variable lymphocyte receptor(VLR))의 류신 잔기가 풍부한 리피트(leucine-rich-repeat(LRR)) 모듈이 반복하여 겹겹이 쌓인 말굽형의 구조의 내부의 평행형 시트 구조의 오목한 영역(국제 공개 WO2008/016854)을 들 수 있다.

[0135] 본 명세서에서 용어 「항체」는, 가장 넓은 의미로 사용되고, 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한은, 이것들로 한정되는 것은 아니지만, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중 특이성 항체(예를 들어, 이중 특이성 항체) 및 항체 단편을 포함하는, 여러 가지 항체 구조를 포함한다.

[0136] 원하는 결합 활성을 갖는 항체를 제작하는 방법은 당업자에 있어서 공지이다. 이하에, IL-6R에 결합하는 항체(항IL-6R 항체)를 제작하는 방법이 예시된다. IL-6R 이외의 항원에 결합하는 항체도 하기의 예시에 준하여 적절히 제작될 수 있다.

[0137] 항IL-6R 항체는, 공지된 수단을 이용하여 폴리클로날 또는 모노클로날 항체로서 취득될 수 있다. 항IL-6R 항체로서는, 포유동물 유래의 모노클로날 항체가 적합하게 제작될 수 있다. 포유동물 유래의 모노클로날 항체에는, 하이브리도마에 의해 산생되는 것, 및 유전자 공학적 수법에 의해 항체 유전자를 포함하는 발현 벡터로 형질 전환한 숙주 세포에 의해 산생되는 것 등이 포함된다. 본원 중에 언급되는 항체에는, 「인간화 항체」나 「키메라 항체」가 포함된다.

[0138] 모노클로날 항체 산생하이브리도마는, 공지 기술을 사용하는 것에 의해, 예를 들어 이하와 같이 제작될 수 있다. 즉, IL-6R 단백질을 감작 항원으로서 사용하여, 통상의 면역 방법에 따라 포유동물이 면역된다. 얻어지는 면역 세포가 통상의 세포 융합법에 따라 공지의 모세포와 융합된다. 다음에, 통상의 스크리닝법에 따라, 모노클로날인 항체 산생 세포를 스크리닝하는 것에 의해 항IL-6R 항체를 산생하는 하이브리도마가 선택될 수 있다.

[0139] 구체적으로는, 모노클로날 항체의 제작은 예를 들어 이하에 나타내듯이 행해진다. 우선, IL-6R 유전자를 발현하는 것에 의해, 항체 취득의 감작 항원으로서 사용되는 IL-6R 단백질이 취득될 수 있다. 즉, IL-6R을 코딩하는 유전자 서열을 공지의 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해 적당한 숙주 세포가 형질 전환된다. 당해 숙주 세포 중 또는 배양 상청 중으로부터 원하는 인간 IL-6R 단백질이 공지된 방법으로 정제된다. 배양 상청 중으로부터 가용형의 IL-6R을 취득하기 위해서는, 예를 들어, Mullberg 등(J. Immunol. (1994) 152 (10), 4958-4968)에 의해 기재되어 있는 바와 같은 가용형 IL-6R이 발현된다. 또한, 정제한 천연의 IL-6R 단백질도 또한 마찬가지로 감작 항원으로서 사용될 수 있다.

[0140] 포유동물에 대한 면역에 사용하는 감작 항원으로서 당해 정제 IL-6R 단백질을 사용할 수 있다. IL-6R의 부분 펩티드도 또한 감작 항원으로서 사용할 수 있다. 이 때, 당해 부분 펩티드는 인간 IL-6R의 아미노산 서열로부터 화학 합성에 의해서도 취득될 수 있다. 또한, IL-6R 유전자의 일부를 발현 벡터에 짜넣어 발현시키는 것에 의해서도 취득될 수 있다. 또한 단백질 분해 효소를 이용하여 IL-6R 단백질을 분해하는 것에 의해서도 취득될 수 있지만, 부분 펩티드로서 이용하는 IL-6R 펩티드의 영역 및 크기는 특히 특별한 태양으로 한정되지 않는다. 감작 항원으로 하는 펩티드를 구성하는 아미노산의 수는 적어도 5 이상, 예를 들어 6 이상, 혹은 7 이상인 것이 바람직하다. 보다 구체적으로는 8~50, 바람직하게는 10~30 잔기의 펩티드가 감작 항원으로서 사용될 수 있다.

[0141] 또한, IL-6R 단백질의 원하는 부분 폴리펩티드나 펩티드를 다른 폴리펩티드와 융합한 융합 단백질이 감작 항원으로서 이용될 수 있다. 감작 항원으로서 사용되는 융합 단백질을 제조하기 위해서, 예를 들어, 항체의 Fc 단편이나 펩티드 태그 등이 적합하게 이용될 수 있다. 융합 단백질을 발현하는 벡터는, 원하는 2종류 또는 그 이상의 폴리펩티드 단편을 코딩하는 유전자가 인프레임으로 융합되고, 당해 융합 유전자가 상기와 같이 발현 벡터에 삽입되는 것에 의해 제작될 수 있다. 융합 단백질의 제작 방법은 Molecular Cloning 2nd ed.(Sambrook, J

et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9. 58(1989) Cold Spring Harbor Lab. press)에 기재되어 있다. 감작 항원으로서 이용되는 IL-6R의 취득 방법 및 그것을 이용한 면역 방법은, WO2003/000883, WO2004/022754, WO2006/006693 등에도 구체적으로 기재되어 있다.

[0142] 당해 감작 항원으로 면역되는 포유동물로서는, 특정한 동물로 한정되는 것은 아니지만, 세포 융합에 사용하는 모세포와의 적합성을 고려하여 선택하는 것이 바람직하다. 일반적으로 설치류의 동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 혹은 토끼, 원숭이 등이 적합하게 사용된다.

[0143] 공지된 방법에 따라 상기의 동물이 감작 항원에 의해 면역된다. 예를 들어, 일반적인 방법으로서, 감작 항원이 포유동물의 복강내 또는 피하에 투여에 의해 투여되는 것에 의해 면역이 실시된다. 구체적으로는, PBS(Phosphate-Buffered Saline)나 생리 식염수 등으로 적당한 희석 배율로 희석된 감작 항원이, 소망에 따라 통상의 아주반트, 예를 들어 프로인트 완전 아주반트와 혼합되어 유화된 후에, 해당 감작 항원이 포유동물에 4 내지 21일마다 수회 투여된다. 또한, 감작 항원의 면역 시에는 적당한 담체가 사용될 수 있다. 특히 분자량이 작은 부분 펩티드가 감작 항원으로서 이용되는 경우에는, 알부민, 키홀 림펫 헤모시아닌 등의 담체 단백질과 결합한 해당 감작 항원 펩티드를 면역하는 것이 바람직한 경우도 있다.

[0144] 또한, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마는, DNA 면역을 사용하여, 이하와 같이 해도 제작될 수 있다. DNA 면역이란, 면역 동물 중에서 항원 단백질을 코딩하는 유전자가 발현될 수 있는 태양으로 구축된 벡터 DNA가 투여된 당해 면역 동물 중에서, 감작 항원이 당해 면역 동물의 생체 내에서 발현되는 것에 의해, 면역 자극이 주어지는 면역 방법이다. 단백질 항원이 면역 동물에 투여되는 일반적인 면역 방법과 비교하여, DNA 면역에는, 다음과 같은 우위성이 기대된다.

[0145] - IL-6R과 같은 막단백질의 구조를 유지하여 면역 자극이 주어질 수 있다

[0146] - 면역 항원을 정제할 필요가 없다

[0147] DNA 면역에 의해 본 발명의 모노클로날 항체를 얻기 위해서, 우선, IL-6R 단백질을 발현하는 DNA가 면역 동물에 투여된다. IL-6R을 코딩하는 DNA는, PCR 등의 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다. 얻어진 DNA가 적당한 발현 벡터에 삽입되어 면역 동물에 투여된다. 발현 벡터로서는, 예를 들어 pcDNA3.1 등의 시판되는 발현 벡터가 적합하게 이용될 수 있다. 벡터를 생체에 투여하는 방법으로서, 일반적으로 이용되고 있는 방법이 이용될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터가 흡착된 금 입자가, gene gun으로 면역 동물 개체의 세포 내에 도입되는 것에 의해 DNA 면역이 행해진다. 더욱이, IL-6R을 인식하는 항체의 제작은 국제 공개 WO 2003/104453에 기재된 방법을 이용해서도 제작될 수 있다.

[0148] 이와 같이 포유동물이 면역되고, 혈청 중에 있어서의 IL-6R에 결합하는 항체 역가의 상승이 확인된 후에, 포유동물로부터 면역 세포가 채취되어, 세포 융합에 제공된다. 바람직한 면역 세포로서는, 특히 비(脾)세포가 사용될 수 있다.

[0149] 상기 면역 세포와 융합되는 세포로서, 포유동물의 미엘로마 세포가 이용된다. 미엘로마 세포는, 스크리닝을 위한 적당한 선택 마커를 구비하고 있는 것이 바람직하다. 선택 마커란, 특정의 배양 조건하에서 생존할 수 있는(혹은 할 수 없는) 형질을 가리킨다. 선택 마커에는, 하이포잔틴구아닌포스포리보실 트랜스페라제 결손(이하 HGPRT 결손이라 생략한다), 혹은 티미딘 키나제 결손(이하 TK 결손이라 생략한다) 등이 공지이다. HGPRT나 TK의 결손을 갖는 세포는, 하이포잔틴아미노프테린티미딘 감수성(이하 HAT 감수성이라 생략한다)을 갖는다. HAT 감수성의 세포는 HAT 선택 배지 중에서 DNA 합성을 행할 수 없고 사멸하지만, 정상적인 세포와 융합하면 정상 세포의 샐비지 회로를 이용하여 DNA의 합성을 계속할 수 있기 때문에 HAT 선택 배지 중에서도 증식하게 된다.

[0150] HGPRT 결손이나 TK 결손의 세포는, 각각 6싸이오구아닌, 8아자구아닌(이하 8AG라 생략한다), 혹은 5'브로모데옥시우리딘을 포함하는 배지로 선택될 수 있다. 이들 피리미딘 아날로그를 DNA 중에 거둬들이는 정상적인 세포는 사멸한다. 다른 한편, 이들 피리미딘 아날로그를 거둬들이지 않는 이들 효소를 결손한 세포는, 선택 배지 중에서 생존할 수 있다. 이 타(他)G418 내성으로 불리는 선택 마커는, 네오마이신 내성 유전자에 의해 2-데옥시스트렙타민계 항생 물질(젠타마이신 유사체)에 대한 내성을 부여한다. 세포 융합에 적합한 여러 가지 미엘로마 세포가 공지이다.

[0151] 이와 같은 미엘로마 세포로서, 예를 들어, P3(P3x63Ag8.653)(J. Immunol. (1979) 123 (4), 1548-1550), P3x63Ag8U.1(Current Topics in Microbiology and Immunology(1978) 81, 1-7), NS-1(C. Eur. J. Immunol. (1976) 6 (7), 511-519), MPC-11(Cell(1976) 8 (3), 405-415), SP2/0(Nature(1978) 276 (5685), 269-270), FO(J. Immunol. Methods(1980) 35 (1-2), 1-21), S194/5.XX0.BU.1(J. Exp. Med.(1978) 148 (1), 313-323),

R210(Nature(1979) 277 (5692), 131-133) 등이 적합하게 사용될 수 있다.

[0152] 기본적으로는 공지된 방법, 예를 들어, 쾰러와 밀스테인 등의 방법(Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46) 등에 준하여, 상기 면역 세포와 미엘로마 세포의 세포 융합이 행해진다.

[0153] 보다 구체적으로는, 예를 들어 세포 융합 촉진제의 존재하에서 통상의 영양 배양액 중에서, 상기 세포 융합이 실시될 수 있다. 융합 촉진제로서는, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 센다이바이러스(HVJ) 등이 사용되고, 더욱 융합 효율을 높이기 위해서 소망에 따라 다이메틸설폭사이드 등의 보조제가 첨가되어 사용된다.

[0154] 면역 세포와 미엘로마 세포의 사용 비율은 임의로 설정될 수 있다. 예를 들어, 미엘로마 세포에 대해서 면역 세포를 1 내지 10배로 하는 것이 바람직하다. 상기 세포 융합에 이용하는 배양액으로서는, 예를 들어, 상기 미엘로마 세포주의 증식에 적합한 RPMI1640 배양액, MEM 배양액, 그 외, 이런 종류의 세포 배양에 이용되는 통상의 배양액이 사용되고, 추가로, 소 태아 혈청(FCS) 등의 혈청 보액이 적합하게 첨가될 수 있다.

[0155] 세포 융합은, 상기 면역 세포와 미엘로마 세포의 소정량을 상기 배양액 중에서 잘 혼합하고, 미리 37℃ 정도로 가온된 PEG 용액(예를 들어 평균 분자량 1000 내지 6000 정도)이 통상 30 내지 60%(w/v)의 농도로 첨가된다. 혼합액이 완만하게 혼합되는 것에 의해 원하는 융합 세포(하이브리도마)가 형성된다. 그 다음에, 상기에 든 적당한 배양액이 축차 첨가되고, 원심하여 상청을 제거하는 조작을 반복하는 것에 의해 하이브리도마의 생육에 바람직하지 않은 세포 융합제 등이 제거될 수 있다.

[0156] 이와 같이 하여 얻어진 하이브리도마는, 통상의 선택 배양액, 예를 들어 HAT 배양액(하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함하는 배양액)으로 배양하는 것에 의해 선택될 수 있다. 원하는 하이브리도마 이외의 세포(비융합 세포)가 사멸하는 데 충분한 시간(통상, 이러한 충분한 시간은 수일 내지 수주간이다) 상기 HAT 배양액을 이용한 배양이 계속될 수 있다. 그 다음에, 통상의 한계 희석법에 의해, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마의 스크리닝 및 단일 클로닝이 실시된다.

[0157] 이와 같이 하여 얻어진 하이브리도마는, 세포 융합에 이용된 미엘로마가 갖는 선택 마커에 따른 선택 배양액을 이용하는 것에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어 HGPRT나 TK의 결손을 갖는 세포는, HAT 배양액(하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함하는 배양액)으로 배양하는 것에 의해 선택될 수 있다. 즉, HAT 감수성의 미엘로마 세포를 세포 융합에 이용했을 경우, HAT 배양액 중에서, 정상 세포와의 세포 융합에 성공한 세포가 선택적으로 증식할 수 있다. 원하는 하이브리도마 이외의 세포(비융합 세포)가 사멸하는 데 충분한 시간, 상기 HAT 배양액을 이용한 배양이 계속된다. 구체적으로는, 일반적으로, 수일 내지 수주간의 배양에 의해, 원하는 하이브리도마가 선택될 수 있다. 그 다음에, 통상의 한계 희석법에 의해, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마의 스크리닝 및 단일 클로닝이 실시될 수 있다.

[0158] 원하는 항체의 스크리닝 및 단일 클로닝이, 공지의 항원 항체 반응에 기초하는 스크리닝 방법에 의해 적합하게 실시될 수 있다. 예를 들어, IL-6R에 결합하는 모노클로날 항체는, 세포 표면에 발현한 IL-6R에 결합할 수 있다. 이와 같은 모노클로날 항체는, 예를 들어, FACS(fluorescence activated cell sorting)에 의해 스크리닝될 수 있다. FACS는, 형광 항체와 접촉시킨 세포를 레이저광으로 해석하고, 개개의 세포가 발하는 형광을 측정하는 것에 의해 세포 표면에 대한 항체의 결합을 측정하는 것을 가능하게 하는 시스템이다.

[0159] FACS에 의해 본 발명의 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마를 스크리닝하기 위해서는, 우선 IL-6R을 발현하는 세포를 조제한다. 스크리닝을 위한 바람직한 세포는, IL-6R을 강제 발현시킨 포유동물 세포이다. 숙주 세포로서 사용한 형질 전환되어 있지 않은 포유동물 세포를 대조로서 이용하는 것에 의해, 세포 표면의 IL-6R에 대한 항체의 결합 활성이 선택적으로 검출될 수 있다. 즉, 숙주 세포에 결합하지 않고, IL-6R 강제 발현 세포에 결합하는 항체를 산생하는 하이브리도마를 선택하는 것에 의해, IL-6R 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마가 취득될 수 있다.

[0160] 혹은 고정화한 IL-6R 발현 세포에 대한 항체의 결합 활성이 ELISA의 원리에 기초하여 평가될 수 있다. 예를 들어, ELISA 플레이트의 웰에 IL-6R 발현 세포가 고정화된다. 하이브리도마의 배양 상청을 웰 내의 고정화 세포에 접촉시켜, 고정화 세포에 결합하는 항체가 검출된다. 모노클로날 항체가 마우스 유래인 경우, 세포에 결합한 항체는, 항마우스 이뮤노글로불린 항체에 의해 검출될 수 있다. 이들 스크리닝에 의해 선택된, 항원에 대한 결합능을 갖는 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마는, 한계 희석법 등에 의해 클로닝될 수 있다.

[0161] 이와 같이 하여 제작되는 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마는 통상의 배양액 중에서 계대 배양될 수 있다. 또한, 해당 하이브리도마는 액체 질소 중에서 장기에 걸쳐 보존될 수 있다.

[0162] 당해 하이브리도마를 통상의 방법에 따라 배양하고, 그 배양 상청으로부터 원하는 모노클로날 항체가 취득될 수 있다. 혹은 하이브리도마를 이것과 적합성이 있는 포유동물에 투여하여 증식하게 하고, 그의 복수(腹水)로부터 모노클로날 항체가 취득될 수 있다. 전자의 방법은, 고순도의 항체를 얻는 데 적합한 것이다.

[0163] 당해 하이브리도마 등의 항체 산생 세포로부터 클로닝되는 항체 유전자에 의해 코딩되는 항체도 적합하게 이용될 수 있다. 클로닝한 항체 유전자를 적당한 벡터에 짜넣어 숙주에 도입하는 것에 의해, 당해 유전자에 의해 코딩되는 항체가 발현한다. 항체 유전자의 단리와 벡터로의 도입, 그리고 숙주 세포의 형질 전환을 위한 방법은 예를 들어, Vandamme 등에 의해 이미 확립되어 있다(Eur. J. Biochem. (1990) 192 (3), 767-775). 하기에 기술하듯이 재조합 항체의 제조 방법도 또한 공지이다.

[0164] 예를 들어, 항IL-6R 항체를 산생하는 하이브리도마 세포로부터, 항IL-6R 항체의 가변 영역(V 영역)을 코딩하는 cDNA가 취득된다. 그를 위해, 통상, 우선 하이브리도마로부터 전체 RNA가 추출된다. 세포로부터 mRNA를 추출하기 위한 방법으로서, 예를 들어 다음과 같은 방법을 이용할 수 있다.

[0165] - 구아니딘 초원심법(Biochemistry (1979) 18 (24), 5294-5299)

[0166] - AGPC법(Anal. Biochem. (1987) 162 (1), 156-159)

[0167] 추출된 mRNA는, mRNA Purification Kit(GE헬스케어 bioscience제) 등을 사용하여 정제될 수 있다. 혹은, QuickPrep mRNA Purification Kit(GE헬스케어 bioscience제) 등과 같이, 세포로부터 직접 전체 mRNA를 추출하기 위한 키트도 시판되고 있다. 이와 같은 키트를 이용하여, 하이브리도마로부터 mRNA가 취득될 수 있다. 얻어진 mRNA로부터 역전사 효소를 이용하여 항체 V 영역을 코딩하는 cDNA가 합성될 수 있다. cDNA는, AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit(생화학공업사제) 등에 의해 합성될 수 있다. 또한, cDNA의 합성 및 증폭을 위해서, SMART RACE cDNA 증폭 키트(Clontech제) 및 PCR을 이용한 5'-RACE법(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85 (23), 8998-9002, Nucleic Acids Res. (1989) 17 (8), 2919-2932)이 적절히 이용될 수 있다. 더욱이 이와 같은 cDNA의 합성의 과정에 있어서 cDNA의 양 말단에 후술하는 적절한 제한 효소 사이트가 도입 될 수 있다.

[0168] 얻어진 PCR 산물로부터 목적으로 하는 cDNA 단편이 정제되고, 그 다음에 벡터 DNA와 연결된다. 이와 같이 재조합 벡터가 제작되고, 대장균 등에 도입되어 콜로니가 선택된 후에, 해당 콜로니를 형성한 대장균으로부터 원하는 재조합 벡터가 조제될 수 있다. 그리고, 해당 재조합 벡터가 목적으로 하는 cDNA의 염기 서열을 갖고 있는지 여부에 대해서, 공지된 방법, 예를 들어, 다이데옥시뉴클레오티드 체인 터미네이션법 등에 의해 확인된다.

[0169] 가변 영역을 코딩하는 유전자를 취득하기 위해서는, 가변 영역 유전자 증폭용의 프라이머를 사용한 5'-RACE법을 이용하는 것이 간편하다. 우선 하이브리도마 세포로부터 추출된 RNA를 주형으로 하여 cDNA가 합성되어, 5'-RACE cDNA 라이브러리가 얻어진다. 5'-RACE cDNA 라이브러리의 합성에는 SMART RACE cDNA 증폭 키트 등 시판되는 키트가 적절히 이용된다.

[0170] 얻어진 5'-RACE cDNA 라이브러리를 주형으로 하여, PCR법에 의해 항체 유전자가 증폭된다. 공지된 항체 유전자 서열을 기초로 마우스 항체 유전자 증폭용의 프라이머가 디자인될 수 있다. 이들 프라이머는, 이뮤노글로불린의 서브클래스마다 상이한 염기 서열이다. 따라서, 서브클래스는 미리 Iso Strip 마우스 모노클로날 항체 아이소타이핑 키트(로슈 다이아그노스틱스) 등의 시판 키트를 이용하여 결정해 두는 것이 바람직하다.

[0171] 구체적으로는, 예를 들어 마우스 IgG를 코딩하는 유전자의 취득을 목적으로 할 때는, 중쇄로서 γ1, γ2a, γ2b, γ3, 경쇄로서 κ쇄와 λ쇄를 코딩하는 유전자의 증폭이 가능한 프라이머가 이용될 수 있다. IgG의 가변 영역 유전자를 증폭하기 위해서는, 일반적으로 3'측의 프라이머에는 가변 영역에 가까운 정상 영역에 상당하는 부분에 어닐링하는 프라이머가 이용된다. 한편 5'측의 프라이머에는, 5' RACE cDNA 라이브러리 제작 키트에 부속되는 프라이머가 이용된다.

[0172] 이렇게 하여 증폭된 PCR 산물을 이용하여, 중쇄와 경쇄의 조합으로 이루어지는 이뮤노글로불린이 재구성될 수 있다. 재구성된 이뮤노글로불린의, IL-6R에 대한 결합 활성을 지표로서 원하는 항체가 스크리닝될 수 있다. 예를 들어 IL-6R에 대한 항체의 취득을 목적으로 할 때, 항체의 IL-6R에 대한 결합은, 특이적인 것이 더욱 바람직하다. IL-6R에 결합하는 항체는, 예를 들어 다음과 같이 하여 스크리닝될 수 있다;

[0173] (1) 하이브리도마로부터 얻어진 cDNA에 의해 코딩되는 V 영역을 포함하는 항체를 IL-6R 발현 세포에 접촉시키는 공정,

[0174] (2) IL-6R 발현 세포와 항체의 결합을 검출하는 공정, 및

[0175] (3) IL-6R 발현 세포에 결합하는 항체를 선택하는 공정.

[0176] 항체와 IL-6R 발현 세포와의 결합을 검출하는 방법은 공지이다. 구체적으로는, 앞서 기술한 FACS 등의 수법에 의해, 항체와 IL-6R 발현 세포의 결합이 검출될 수 있다. 항체의 결합 활성을 평가하기 위해서 IL-6R 발현 세포의 고정 표본이 적절히 이용될 수 있다.

[0177] 결합 활성을 지표로 하는 항체의 스크리닝 방법으로서, 파지 벡터를 이용한 패닝법도 적합하게 이용된다. 폴리클로날인 항체 발현 세포군으로부터 항체 유전자를 중쇄와 경쇄의 서브클래스의 라이브러리로서 취득했을 경우에는, 파지 벡터를 이용한 스크리닝 방법이 유리하다. 중쇄와 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 유전자는, 적당한 링커 서열로 연결하는 것에 의해 싱글 체인 Fv(scFv)를 형성할 수 있다. scFv를 코딩하는 유전자를 파지 벡터에 삽입하는 것에 의해, scFv를 표면에 발현하는 파지가 취득될 수 있다. 이 파지와 원하는 항원의 접촉 후에, 항원에 결합한 파지를 회수하는 것에 의해, 목적하는 결합 활성을 갖는 scFv를 코딩하는 DNA가 회수될 수 있다. 이 조작을 필요에 따라서 반복하는 것에 의해, 원하는 결합 활성을 갖는 scFv가 농축될 수 있다.

[0178] 목적으로 하는 항IL-6R 항체의 V 영역을 코딩하는 cDNA가 얻어진 후에, 당해 cDNA의 양 말단에 삽입한 제한 효소 사이트를 인식하는 제한 효소에 의해 해당 cDNA가 소화된다. 바람직한 제한 효소는, 항체 유전자를 구성하는 염기 서열에 출현하는 빈도가 낮은 염기 서열을 인식하여 소화한다. 더욱이 1카피의 소화 단편을 벡터에 올바른 방향으로 삽입하기 위해서는, 부착 말단을 부여하는 제한 효소의 삽입이 바람직하다. 상기와 같이 소화된 항IL-6R 항체의 V 영역을 코딩하는 cDNA를 적당한 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해, 항체 발현 벡터가 취득될 수 있다. 이 때, 항체 정상 영역(C 영역)을 코딩하는 유전자와, 상기 V 영역을 코딩하는 유전자가 인프레임으로 융합되면, 키메라 항체가 취득된다. 여기에서, 키메라 항체란, 정상 영역과 가변 영역의 유래가 상이한 것을 말한다. 따라서, 마우스-인간 등의 이종 키메라 항체에 더하여, 인간-인간 동종 키메라 항체도, 본 발명에 있어서의 키메라 항체에 포함된다. 미리 정상 영역을 갖는 발현 벡터에, 상기 V 영역 유전자를 삽입하는 것에 의해, 키메라 항체 발현 벡터가 구축될 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 원하는 항체 정상 영역(C 영역)을 코딩하는 DNA를 보지한 발현 벡터의 5'측에, 상기 V 영역 유전자를 소화하는 제한 효소의 제한 효소 인식 서열이 적절히 배치될 수 있다. 동일한 조합의 제한 효소로 소화된 양자가 인프레임으로 융합되는 것에 의해, 키메라 항체 발현 벡터가 구축된다.

[0179] 항IL-6R 모노클로날 항체를 제조하기 위해서, 항체 유전자가 발현 제어 영역에 의한 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 짜넣어진다. 항체를 발현하기 위한 발현 제어 영역이란, 예를 들어, 인핸서나 프로모터를 포함한다. 또한, 발현한 항체가 세포 외로 분비되도록, 적절한 시그널 서열이 아미노 말단에 부가될 수 있다. 예를 들어, 시그널 서열로서, 아미노산 서열 MGWSCIILFLVATATGVHS(서열 번호: 536)를 갖는 펩티드가 사용될 수 있지만, 이 외에도 적합한 시그널 서열이 부가된다. 발현된 폴리펩티드는 상기 서열의 카복실 말단 부분에서 절단되고, 절단된 폴리펩티드가 성숙 폴리펩티드로서 세포 외로 분비될 수 있다. 그 다음에, 이 발현 벡터에 의해 적당한 숙주 세포가 형질 전환되는 것에 의해, 항IL-6R 항체를 코딩하는 DNA를 발현하는 재조합 세포가 취득될 수 있다.

[0180] 「항체 단편」은, 완전 항체가 결합하는 항원에 결합하는 당해 완전 항체의 일부분을 포함하는, 당해 완전 항체 이외의 분자를 말한다. 항체 단편의 예는, 그것만으로 한정되는 것은 아니지만, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, 다이아보디, 선상 항체, 단쇄 항체 분자(예를 들어, scFv), 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이성 항체를 포함한다.

[0181] 용어 「전장 항체」, 「완전 항체」, 및 「전부 항체」는, 본 명세서에서는 서로 교환 가능하게 이용되고, 천연형 항체 구조에 실질적으로 유사한 구조를 갖거나, 또는 본 명세서에서 정의하는 Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 말한다.

[0182] 용어 「가변 영역」 또는 「가변 도메인」은, 항체를 항원으로 결합시키는 것에 관여하는, 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 말한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은, 통상, 각 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 유사한 구조를 갖는다. (예를 들어, Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) 참조.) 1개의 VH 또는 VL 도메인으로, 항원 결합 특이성을 부여하는 데 충분할 것이다.

[0183] 본 명세서에서 이용되는 용어 「상보성 결정 영역」 또는 「CDR」은, 서열에 있어서 초가변이고, 및/또는 구조적으로 정해진 루프(「초가변 루프」)를 형성하고, 및/또는 항원 접촉 잔기(「항원 접촉」), 항체의 가변 도메

인의 각 영역을 말한다. 통상, 항체는 6개의 CDR을 포함한다: VH에 3개(H1, H2, H3), 및 VL에 3개(L1, L2, L3)이다. 본 명세서에서의 예시적인 CDR은, 이하의 것을 포함한다:

[0184] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 및 96-101(H3)의 장소에서 생기는 초가변 루프(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

[0185] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3)의 장소에서 생기는 CDR(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

[0186] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 및 93-101(H3)의 장소에서 생기는 항원 접촉(MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)); 및,

[0187] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56(L2), 47-56(L2), 48-56(L2), 49-56(L2), 26-35(H1), 26-35b(H1), 49-65(H2), 93-102(H3), 및 94-102(H3)를 포함하는, (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.

[0188] 특별히 나타내지 않는 한, CDR 잔기 및 가변 도메인 중의 다른 잔기(예를 들어, FR 잔기)는, 본 명세서에서는 상기의 Kabat 등에 따라 번호 붙여진다.

[0189] 「프레임워크」 또는 「FR」은, 상보성 결정 영역(CDR) 잔기 이외의, 가변 도메인 잔기를 말한다. 가변 도메인의 FR은, 통상 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3, 및 FR4로 이루어진다. 그것에 응하여, CDR 및 FR의 서열은, 통상 다음의 순서로 VH(또는 VL)에 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0190] 본 명세서에서 용어 「정상 영역」 또는 「정상 도메인」은, 항체의 가변 영역 이외의 부분을 말한다. 예를 들어, IgG 항체는, 다이설파이드 결합하고 있는 2개의 동일한 경쇄와 2개의 동일한 중쇄로 구성되는 약 150,000돌턴의 헤테로사량체 당단백질이며, N말단으로부터 C말단을 향해, 각 중쇄는, 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VH)을 갖고, CH1 도메인, 힌지 영역, CH2 도메인, CH3 도메인을 포함하는 중쇄 정상 영역(CH)이 계속된다. 마찬가지로, N말단으로부터 C말단을 향해, 각 경쇄는, 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VL)을 갖고, 추가로 정상 경쇄(CL) 도메인이 계속된다. 천연형 항체의 경쇄는, 그 정상 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는, 2개의 타입 중 하나에 귀속되어도 된다.

[0191] 항체의 「클래스」는, 항체의 중쇄에 구비되는 정상 도메인 또는 정상 영역의 타입을 말한다. 항체에는 5개의 주요한 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이다. 그리고, 이 중 어느 것인가는 추가로 서브클래스(아이소타입)로 나눠져 있어도 된다. 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2이다. 다른 클래스의 면역글로불린에 대응하는 중쇄 정상 도메인을, 각각, α, δ, ε, γ, 및 μ라고 부른다.

[0192] 본 명세서에서 용어 「Fc 영역」은, 적어도 정상 영역의 일부분을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C말단 영역을 정의하기 위해서 이용된다. 이 용어는, 천연형 서열의 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 태양에 있어서, 인간 IgG1의 경우, 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터, 중쇄의 카복실 말단까지 연장된다. 단, Fc 영역의 C말단의 리신(Lys447) 또는 글리신-리신(Gly446-Lys447)은, 존재하고 있어도 하고 있지 않아도 된다. 본 명세서에서는 특별히 특정하지 않는 한, Fc 영역 또는 정상 영역 중의 아미노산 잔기의 번호 붙임은, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD 1991에 기재된, EU 넘버링 시스템(EU 인덱스라고도 불린다)에 따른다.

[0193] 본 발명의 리간드 결합 분자는, 절단 사이트를 포함하는 폴리펩티드이다. 절단 사이트는, 예를 들어 효소에 의해 절단할 수 있거나, 또한 환원제에 의해 환원할 수 있거나, 또는 광분해할 수 있다. 절단 사이트는, 절단되는 것에 의해 리간드 결합 분자의 리간드로의 결합을 감약할 수 있는 한, 폴리펩티드 중의 어느 위치에 배치되어도 된다. 또한, 폴리펩티드 중에 포함되는 절단 사이트는, 1개여도 복수여도 된다.

[0194] 또한, 본 발명의 리간드 결합 분자는, 미절단 상태와 비교하여, 절단된 상태에서의 리간드 결합이 약하다(즉, 감약되어 있다). 리간드 결합 분자와 리간드의 결합이 항원 항체 반응인 실시태양에 있어서, 리간드 결합의 감약은 리간드 결합 분자의 리간드 결합 활성에 의해 평가될 수 있다.

[0195] 리간드 결합 분자와 리간드의 결합 활성의 평가는, FACS, ELISA 포맷, ALPHA 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)이나 표면 플라즈몬 공명(SPR) 현상을 이용한 BIACORE법, BLI(Bio-Layer Interferometry)법(Octet) 등, 주지의 방법에 의해 확인할 수 있다(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103

(11), 4005-4010).

[0196] ALPHA 스크린은, 도너와 억셉터의 2개의 비즈를 사용하는 ALPHA 테크놀로지에 의해 하기의 원리에 기초하여 실시된다. 도너 비즈에 결합한 분자가, 억셉터 비즈에 결합한 분자와 상호작용하여, 2개의 비즈가 근접한 상태일 때에만, 발광 시그널이 검출된다. 레이저에 의해 여기된 도너 비즈 내의 포토센서타이저는, 주변의 산소를 여기 상태의 일중항 산소로 변환한다. 일중항 산소는 도너 비즈 주변으로 확산하여, 근접하고 있는 억셉터 비즈에 도달하면 비즈 내의 화학 발광 반응을 일으켜, 최종적으로 광이 방출된다. 도너 비즈에 결합한 분자와 억셉터 비즈에 결합한 분자가 상호작용하지 않을 때는, 도너 비즈의 산생하는 일중항 산소가 억셉터 비즈에 도달하지 않기 때문에, 화학 발광 반응은 일어나지 않는다.

[0197] 예를 들어, 도너 비즈에 비오틴 표지된 리간드 결합 분자가 결합되고, 억셉터 비즈에는 글루타티온 S 트랜스페라제(GST)로 태그화된 리간드가 결합된다. 경합하는 태그화되어 있지 않은 리간드 결합 분자의 비존재하에서는, 리간드 결합 분자와 리간드는 상호작용하여 520-620nm의 시그널을 생기게 한다. 태그화되어 있지 않은 리간드 결합 분자는, 태그화된 리간드 결합 분자와 리간드간의 상호작용과 경합한다. 경합 결과 나타나는 형광의 감소를 정량하는 것에 의해 상대적인 결합 친화성이 결정될 수 있다. 항체 등의 리간드 결합 분자를 Sulfo-NHS-비오틴 등을 이용하여 비오틴화하는 것은 공지이다. 리간드를 GST로 태그화하는 방법으로서는, 리간드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 GST를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 인프레임으로 융합한 융합 유전자를 발현 가능한 벡터를 보지한 세포 등에 있어서 GST 융합 리간드를 발현하고, 글루타티온 컬럼을 이용하여 정제하는 방법 등이 적절히 채용될 수 있다. 얻어진 시그널은 예를 들어 GRAPHPAD PRISM(GraphPad사, San Diego) 등의 소프트웨어를 이용하여 비선형 회귀 해석을 이용하는 1부위 경합(one-site competition) 모델에 적합시키는 것에 의해 적합하게 해석된다.

[0198] 상호작용을 관찰하는 물질의 한쪽(리간드)을 센서 칩의 금 박막 상에 고정하고, 센서 칩의 이측(裏側)으로부터 금 박막과 유리의 경계면에서 전반사하도록 광을 쪼이면, 반사광의 일부에 반사 강도가 저하된 부분(SPR 시그널)이 형성된다. 상호작용을 관찰하는 물질의 다른 쪽(애널라이트)을 센서 칩의 표면에 흐르게 하여 리간드와 애널라이트가 결합하면, 고정화되어 있는 리간드 분자의 질량이 증가하여, 센서 칩 표면의 용매의 굴절률이 변화한다. 이 굴절률의 변화에 의해, SPR 시그널의 위치가 시프트한다(반대로 결합이 해리되면 시그널의 위치는 되돌아온다). Biacore 시스템은 상기의 시프트하는 양, 즉 센서 칩 표면에서의 질량 변화를 세로축에 취하고, 질량의 시간 변화를 측정 데이터로서 표시한다(센서그램). 센서그램의 커브로부터 카이네틱스: 결합 속도 상수(ka)와 해리 속도 상수(kd)가, 당해 상수의 비로부터 해리 상수(KD)가 구해진다. BIACORE법에서는 저해 측정법이나 평형치 해석법도 적합하게 이용된다. 저해 측정법의 예는 Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103 (11), 4005-4010에 있어서, 평형치 해석법의 예는 Methods Enzymol. 2000;323:325-40.에 있어서 기재되어 있다.

[0199] 리간드 결합 분자가 리간드와 결합하는 기능이 감약되어 있다는 것은, 예를 들어, 상기의 측정 방법에 기초하여, 피험 리간드 결합 분자당의 리간드 결합량이, 대조의 리간드 결합 분자와 비교하여, 50% 이하, 바람직하게는 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 특히 바람직하게는 10% 이하, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하의 결합량을 나타내는 것을 말한다. 결합 활성의 지표는 적절히 원하는 지표를 이용해도 되지만, 예를 들어 해리 상수(KD)를 이용해도 된다. 결합 활성의 평가 지표로서 해리 상수(KD)를 이용하는 경우, 피험 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)가, 대조의 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)와 비교하여 큰 것이, 피험 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 결합 활성이 대조의 리간드 결합 분자와 비교하여 약한 것을 나타낸다. 리간드와 결합하는 기능이 감약되고 있다는 것은, 예를 들어, 피험 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)가, 대조의 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)와 비교하여, 2배 이상, 바람직하게는 5배 이상, 10배 이상, 특히 바람직하게는 100배 이상인 것을 말한다.

[0200] 대조의 리간드 결합 분자로서는, 예를 들어, 미절단형의 리간드 결합 분자를 들 수 있다.

[0201] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 본 발명의 리간드 결합 분자는, 절단 사이트가 절단되는 것에 의해, 리간드 결합 분자로부터 리간드가 유리된다. 여기에서, 리간드가 링커를 개재하여 리간드 결합 분자의 일부분과 결합하고 있고, 해당 링커에 절단 사이트가 없는 경우는, 리간드는, 리간드 결합 분자의 해당 일부분과 링커를 개재하여 연결된 채로 유리되게 된다(예를 들어 도 1을 참조). 이와 같이, 리간드가 리간드 결합 분자의 일부와 함께 유리되는 경우여도, 리간드 결합 분자의 과반으로부터 유리되는 한, 리간드 결합 분자로부터 리간드가 유리되었다고 말할 수 있다.

[0202] 리간드 결합 분자로부터 리간드가 절단 사이트의 절단에 의해 유리되는 것을 검출하는 방법으로서, 리간드를 인식하는 리간드 검출용 항체 등으로 리간드를 검출하는 방법이 있다. 리간드 결합 분자가 항체 단편인 경우, 리간드 검출용 항체는 리간드 결합 분자와 마찬가지의 에피토프에 결합하는 것이 바람직하다. 리간드 검출용 항체를 이용하는 리간드의 검출은, FACS, ELISA 포맷, ALPHA 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)이나 표면 플라즈몬 공명(SPR) 현상을 이용한 BIACORE법, BLI(Bio-Layer Interferometry)법(Octet) 등, 주지의 방법에 의해 확인할 수 있다(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103 (11), 4005-4010).

[0203] 예를 들어, Octet를 이용하여 리간드의 유리를 검출하는 경우, 리간드를 인식하는 리간드 검출용 항체를 비오틴화하여, 바이오센서와 접촉시킨 후에, 샘플 중의 리간드에 대한 결합을 측정하는 것에 의해, 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 구체적으로는, 프로테아제 처리 전 또는 프로테아제 처리 후의 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플에 대해서, 리간드 검출 항체를 이용하여 리간드의 양을 측정하고, 프로테아제 처리 전후의 샘플 중의 리간드 검출량을 비교함으로써 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 또한, 프로테아제와 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플 및, 프로테아제를 포함하지 않고 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플에 대해서, 리간드 검출 항체를 이용하여 리간드의 양을 측정하고, 프로테아제 유무의 샘플 중의 리간드 검출량을 비교함으로써 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 보다 구체적으로, 본원 실시예 중의 방법에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 리간드 결합 분자가 리간드와 융합되어 융합 단백질을 형성하고 있는 경우, 프로테아제 처리 전 또는 프로테아제 처리 후의 융합 단백질이 포함되는 샘플에 대해서, 리간드 검출 항체를 이용하여 리간드의 양을 측정하고, 프로테아제 처리 전후의 샘플 중의 리간드 검출량을 비교함으로써 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 또한, 프로테아제와 융합 단백질이 포함되는 샘플 및, 프로테아제를 포함하지 않고 융합 단백질이 포함되는 샘플에 대해서, 리간드 검출 항체를 이용하여 리간드의 양을 측정하고, 프로테아제 유무의 샘플 중의 리간드 검출량을 비교함으로써 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 보다 구체적으로, 본원 실시예 중의 방법에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다.

[0204] 또한, 리간드 결합 분자와 결합할 경우에 리간드의 생리 활성이 저해되는 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자로부터 유리되는 것을 검출하는 방법으로서, 샘플 중의 리간드의 생리 활성을 측정하는 것에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 구체적으로는, 프로테아제 처리 전 또는 프로테아제 처리 후의 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플에 대해서, 리간드의 생리 활성을 측정하여 비교하는 것에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 또한, 프로테아제와 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플 및, 프로테아제를 포함하지 않고 리간드 결합 분자와 리간드가 포함되는 샘플에 대해, 리간드의 생리 활성을 측정하여 비교하는 것에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 리간드 결합 분자가 리간드와 융합되어 융합 단백질을 형성하고 있는 경우, 프로테아제 처리전 또는 프로테아제 처리 후의 융합 단백질이 포함되는 샘플에 대해서, 리간드의 생리 활성을 측정하여 비교하는 것에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다. 또한, 프로테아제와 융합 단백질이 포함되는 샘플 및, 프로테아제를 포함하지 않고 융합 단백질이 포함되는 샘플에 대해, 리간드의 생리 활성을 측정하여 비교하는 것에 의해 리간드의 유리를 검출할 수 있다.

[0205] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 절단 사이트는 프로테아제 절단 서열을 포함하고, 프로테아제에 의해 절단된다.

[0206] 본 명세서에 있어서, 용어 「프로테아제」는, 펩티드 결합을 가수분해하는 엔도펩티다제 또는 엑소펩티다제 등의 효소, 통상은 엔도펩티다제를 말한다. 본 발명에 이용되는 프로테아제는, 프로테아제 절단 서열을 절단할 수 있는 것에만 의해 제한되고, 그 종류는 특별히 한정되지 않는다. 몇 가지 실시태양에 있어서, 표적 조직 특이적 프로테아제가 사용된다. 표적 조직 특이적 프로테아제는, 예를 들어,

[0207] (1) 표적 조직에서 정상 조직보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0208] (2) 표적 조직에서 정상 조직보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0209] (3) 표적 세포에서 정상 세포보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0210] (4) 표적 세포에서 정상 세포보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0211] 의 어느 것을 가리킬 수 있다. 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 암조직 특이적 프로테아제 또는 염증 조직 특이적 프로테아제가 사용된다.

[0212] 본 명세서에서 용어 「표적 조직」은, 적어도 1개의 표적 세포를 포함하는 조직을 의미한다. 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서는, 표적 조직은 암조직이다. 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서는, 표적 조직은 염증

조직이다.

[0213] 용어 「암조직」이란, 적어도 1개의 암세포를 포함하는 조직을 의미한다. 따라서, 예를 들어 암조직이 암세포와 혈관을 포함하고 있듯이, 암세포 및 내피 세포를 포함하는 종류(腫瘤; tumor mass)의 형성에 기여하는 모든 세포형을 말한다. 본 명세서에 있어서, 종류란 종양 조직소(a foci of tumor tissue)를 말한다. 「종양」이라고 하는 용어는, 일반적으로, 양성 신생물 또는 악성 신생물을 의미하기 위해서 이용된다.

[0214] 본 명세서에 있어서, 「염증 조직」이란, 예를 들어, 이하를 예시적으로 들 수 있다.

[0215] · 관절 류머티즘이나 변형성 관절증에 있어서의 관절

[0216] · 기관지 천식이나 COPD에 있어서의 폐(폐포)

[0217] · 염증성 장 질환이나 크론병이나 궤양성 대장염에 있어서의 소화 기관

[0218] · 간장, 신장, 폐에 있어서의 섬유화증에 있어서의 섬유화 조직

[0219] · 장기 이식에 있어서의 거절 반응이 일어나고 있는 조직

[0220] · 동맥 경화나 심부전에 있어서의 혈관, 심장(심근)

[0221] · 메타볼릭 증후군에 있어서의 내장 지방

[0222] · 아토피성 피부염 그 외 피부염에 있어서의 피부 조직

[0223] · 추간판 헤르니아나 만성 요통에 있어서의 척수 신경

[0224] 몇 가지 종류의 표적 조직에 있어서, 특이적으로 발현하거나 혹은 특이적으로 활성화되는 프로테아제 또는 표적 조직의 질환 상태와 관련된다고 생각되는 프로테아제(표적 조직 특이적 프로테아제)가 알려져 있다. 예를 들어, 국제 공개 WO2013/128194호, 국제 공개 WO2010/081173호, 국제 공개 WO2009/025846호 등에서 암조직에 특이적으로 발현하는 프로테아제가 개시되어 있다. 또한, J Inflamm (Lond). 2010; 7: 45., Nat Rev Immunol. 2006 Jul;6(7):541-50., Nat Rev Drug Discov. 2014 Dec;13(12):904-27., Respir Res. 2016 Mar 4;17:23., Dis Model Mech. 2014 Feb;7(2):193-203., Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1824(1):133-45.에 염증과 관련된다고 생각되는 프로테아제가 개시되어 있다.

[0225] 표적 조직에서 특이적으로 발현하는 프로테아제 이외에, 표적 조직에서 특이적으로 활성화되는 프로테아제도 존재한다. 예를 들어, 프로테아제는 불활성형으로 발현하고, 그 후 활성형이 되는 경우가 있고, 많은 조직에서는 활성형 프로테아제를 저해하는 물질이 존재하여, 활성화의 프로세스와 저해제의 존재에 의해 활성이 컨트롤되고 있다(Nat Rev Cancer. 2003 Jul;3(7):489-501.). 표적 조직에 있어서, 활성형 프로테아제가 저해로부터 벗어나, 특이적으로 활성화되는 경우가 있다.

[0226] 활성형 프로테아제의 측정 방법은, 활성화형의 프로테아제를 인식하는 항체를 이용하는 방법(PNAS 2013 Jan 2; 110(1): 93-98.)이나 프로테아제가 인식하는 펩티드를 형광 표지하여, 절단 전은 소광(쿠엔치)하고 있지만, 절단 후에 발광하는 방법(Nat Rev Drug Discov. 2010 Sep;9(9):690-701. doi: 10.1038/nrd3053.)을 이용하여 측정될 수 있다.

[0227] 하나의 시점에서, 용어 「표적 조직 특이적 프로테아제」는,

[0228] (i) 표적 조직에서 정상 조직보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0229] (ii) 표적 조직에서 정상 조직보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0230] (iii) 표적 세포에서 정상 세포보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0231] (iv) 표적 세포에서 정상 세포보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0232] 의 어느 것인가를 가리킬 수 있다.

[0233] 한정하여 해석되는 것은 아니지만, 구체적인 프로테아제로서는, 시스테인프로테아제(카텝신 패밀리 B, L, S 등을 포함한다), 아스파틸프로테아제(카텝신 D, E, K, O 등), 세린프로테아제(마트립타제(MT-SP1를 포함한다), 카텝신 A 및 G, 트롬빈, 플라스민, 유로키나제(uPA), 조직 플라스미노젠 활성화 인자(tPA), 엘라스타제, 프로테이나제 3, 트롬빈, 칼리크레인, 트립타제, 키마제를 포함한다), 메탈로프로테아제(막결합형(MMP14-17 및 MMP24-25) 및 분비형(MMP1-13 및 MMP18-23 및 MMP26-28)의 양방을 포함하는 메탈로프로테아제(MMP1-28), 프로테아제

의 A 디스인테그린 및 메탈로프로테아제(ADAM), A 디스인테그린 또는 트롬보스폰딘 모티프를 갖는 메탈로프로테아제(ADAMTS), 메프린(메프린 α(meprin alpha), 메프린 β(meprin beta))), CD10(CALLA), 및 전립선 특이적 항원(PSA), 레구마인, TMPRSS3, TMPRSS4, 호중구 엘라스타제(HNE), 베타세크레타제(BACE), 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP), 그랜자임 B, 구아니디노벤조아타제(GB), 헵신, 네프리라이신, NS3/4A, HCV-NS3/4, 칼파인, ADAMDEC1, 레닌, 카텝신 C, 카텝신 V/L2, 카텝신 X/Z/P, 크루지파인, 오투바인 2, 칼리크레인 관련 펩티다제(KLKs(KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14)), 골형성 단백질 1(BMP-1), 활성화 프로테인 C, 혈액 응고 관련 프로테아제(Factor VIIa, Factor IXa, Factor Xa, Factor XIa, Factor XIIa), HtrA1, 락토페린, 마랍신, PACE4, DESC1, 다이펩티딜펩티다제 4(DPP-4), TMPRSS2, 카텝신 F, 카텝신 H, 카텝신 L2, 카텝신 O, 카텝신 S, 그랜자임 A, Gepsin 칼파인 2, 글루탐산 카복시펩티다제 2, AMSH-Like Proteases, AMSH, 감마세크레타제, A 항플라스민 절단 효소(APCE), Decysin 1, N-Acetylated Alpha-Linked Acidic Dipeptidase-Like 1(NAALADL1), 퓨린(furin) 등을 들 수 있다.

[0234] 다른 시점에서, 표적 조직 특이적 프로테아제는, 암조직 특이적 프로테아제 또는 염증 조직 특이적 프로테아제를 가리킬 수 있다.

[0235] 암조직 특이적 프로테아제로서는, 예를 들어, 국제 공개 WO2013/128194호, 국제 공개 WO2010/081173호, 국제 공개 WO2009/025846호 등에서 개시되는 암조직에 특이적으로 발현하는 프로테아제를 들 수 있다.

[0236] 암조직 특이적 프로테아제의 종류는, 치료 대상의 암조직에서의 발현의 특이성이 높을수록, 부작용 저감 효과가 얻어진다. 암조직 특이적 프로테아제는, 암조직에 있어서의 농도가 정상 조직에 있어서의 농도의 5배 이상 높은 것이 바람직하고, 10배 이상 높은 것이 보다 바람직하고, 100배 이상 높은 것이 더욱 바람직하고, 500배 이상 높은 것이 특히 바람직하고, 1000배 이상 높은 것이 가장 바람직하다. 또한, 암조직 특이적 프로테아제는, 암조직에 있어서의 활성이 정상 조직에 있어서의 활성의 2배 이상 높은 것이 바람직하고, 3배 이상 높은 것, 4배 이상 높은 것, 5배 이상 높은 것, 10배 이상 높은 것이 보다 바람직하고, 100배 이상 높은 것이 더욱 바람직하고, 500배 이상 높은 것이 특히 바람직하고, 1000배 이상 높은 것이 가장 바람직하다.

[0237] 또한, 암조직 특이적 프로테아제는, 암세포의 세포막에 결합하고 있는 것이어도 되고, 세포막에 결합하고 있지 않고 세포 외로 분비되는 것이어도 된다. 암조직 특이적 프로테아제가 암세포의 세포막에 결합하고 있지 않는 경우, 면역 세포에 의한 세포 상해가 암세포에 특이적이기 위해서는, 암조직 특이적 프로테아제는 암조직의 내부 또는 근방에 존재하는 것인 것이 바람직하다. 본 명세서에서 「암조직의 근방」이란, 암조직 특이적 프로테아제 절단 서열이 절단되어, 리간드 결합 활성의 저하 효과를 발휘하는 범위 내인 것을 의미한다. 단, 가능한 한 정상 세포를 상해하지 않는 범위인 것이 바람직하다.

[0238] 다른 시점에서, 암조직 특이적 프로테아제는,

[0239] (i) 암조직에서 정상 조직보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0240] (ii) 암조직에서 정상 조직보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0241] (iii) 암세포에서 정상 세포보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0242] (iv) 암세포에서 정상 세포보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0243] 의 어느 것인가이다.

[0244] 암조직 특이적 프로테아제는, 1종 단독이어도 되고, 2종 이상이 배합되어 있어도 된다. 암조직 특이적 프로테아제의 종류수는, 치료 대상의 암종을 고려하여, 당업자가 적절히 설정할 수 있다.

[0245] 이상의 관점에서, 암조직 특이적 프로테아제로서는, 상기 예시한 프로테아제 중에서도, 세린프로테아제와 메탈로프로테아제가 바람직하고, 마트립타제(MT-SP1을 포함한다), 유로키나제(uPA)와 메탈로프로테아제가 보다 바람직하고, MT-SP1, uPA, MMP2, MMP9가 더욱 바람직하다.

[0246] 염증 조직 특이적 프로테아제의 종류는, 치료 대상의 염증 조직에서의 발현의 특이성이 높을수록, 부작용 저감 효과가 얻어진다. 염증 조직 특이적 프로테아제는, 염증 조직에 있어서의 농도가 정상 조직에 있어서의 농도의 5배 이상 높은 것이 바람직하고, 10배 이상 높은 것이 보다 바람직하고, 100배 이상 높은 것이 더욱 바람직하고, 500배 이상 높은 것이 특히 바람직하고, 1000배 이상 높은 것이 가장 바람직하다. 또한, 염증 조직 특이적 프로테아제는, 염증 조직에 있어서의 활성이 정상 조직에 있어서의 활성의 2배 이상 높은 것이 바람직하고, 3배 이상 높은 것, 4배 이상 높은 것, 5배 이상 높은 것, 10배 이상 높은 것이 보다 바람직하고, 100배

이상 높은 것이 더욱 바람직하고, 500배 이상 높은 것이 특히 바람직하고, 1000배 이상 높은 것이 가장 바람직하다.

[0247] 또한, 염증 조직 특이적 프로테아제는, 염증 세포의 세포막에 결합하고 있는 것이어도 되고, 세포막에 결합하고 있지 않고 세포 외로 분비되는 것이어도 된다. 염증 조직 특이적 프로테아제가 염증 세포의 세포막에 결합하고 있지 않는 경우, 면역 세포에 의한 세포 상해가 염증 세포에 특이적이기 위해서는, 염증 조직 특이적 프로테아제는 염증 조직의 내부 또는 근방에 존재하는 것인 것이 바람직하다. 본 명세서에서 「염증 조직의 근방」이란, 염증 조직 특이적 프로테아제 절단 서열이 절단되어, 리간드 결합 활성의 저하 효과를 발휘하는 범위 내인 것을 의미한다. 단, 가능한 한 정상 세포를 상해하지 않는 범위인 것이 바람직하다.

[0248] 다른 시점에서, 염증 조직 특이적 프로테아제는,

[0249] (i) 염증 조직에서 정상 조직보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0250] (ii) 염증 조직에서 정상 조직보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0251] (iii) 염증 세포에서 정상 세포보다 고레벨로 발현하는 프로테아제,

[0252] (iv) 염증 세포에서 정상 세포보다 높은 활성을 갖는 프로테아제,

[0253] 의 어느 것인가이다.

[0254] 염증 조직 특이적 프로테아제는, 1종 단독이어도 되고, 2종 이상이 배합되어 있어도 된다. 염증 조직 특이적 프로테아제의 종류수는, 치료 대상의 병상을 고려하여, 당업자가 적절히 설정할 수 있다.

[0255] 이상의 관점에서, 염증 조직 특이적 프로테아제로서는, 상기 예시한 프로테아제 중에서도, 메탈로프로테아제가 바람직하고, 메탈로프로테아제 중에서도, ADAMTS5, MMP2, MMP7, MMP9, MMP13이 보다 바람직하다.

[0256] 프로테아제 절단 서열은, 수용액 중에서 폴리펩티드가 표적 조직 특이적 프로테아제에 의해 가수분해를 받을 때에, 해당 표적 조직 특이적 프로테아제에 의해 특이적으로 인식되는 특정한 아미노산 서열이다.

[0257] 프로테아제 절단 서열은, 부작용 저감의 점에서, 치료 대상의 표적 조직/세포에 있어서 보다 특이적으로 발현하고 있거나, 혹은 치료 대상의 표적 조직/세포에 있어서 보다 특이적으로 활성화되고 있는 표적 조직 특이적 프로테아제에 의해, 높은 특이성으로 가수분해되는 아미노산 서열인 것이 바람직하다.

[0258] 구체적인 프로테아제 절단 서열로서는, 예를 들어, 국제 공개 WO2013/128194호, 국제 공개 WO2010/081173호, 국제 공개 WO2009/025846호 등에서 개시되어 있는 상기에서 예시한 암조직에 특이적으로 발현하는 프로테아제, 염증 조직 특이적 프로테아제 등에 의해 특이적으로 가수분해되는 표적 서열을 들 수 있다. 기지의 프로테아제에 의해 특이적으로 가수분해되는 표적 서열에, 적절히 아미노산 변이를 도입하는 등, 인공적으로 개변한 서열도 사용할 수 있다. 또한, 프로테아제 절단 서열은, Nature Biotechnology 19, 661 - 667 (2001)에 기재와 같은 당업자 공지의 방법으로 동정한 것을 이용해도 된다.

[0259] 더욱이, 천연에 존재하는 프로테아제 절단 서열을 이용해도 된다. 예를 들어, TGFβ가 프로테아제의 절단을 받음으로써 잠재형으로 변화하는 것과 같은, 프로테아제의 절단을 받음으로써 분자형이 바뀌는 단백질 중의 프로테아제 절단을 받는 서열을 사용할 수도 있다.

[0260] 프로테아제 절단 서열의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 국제 공개 WO2015/116933호, 국제 공개 WO2015/048329호, 국제 공개 WO2016/118629호, 국제 공개 WO2016/179257호, 국제 공개 WO2016/179285호, 국제 공개 WO2016/179335호, 국제 공개 WO2016/179003호, 국제 공개 WO2016/046778호, 국제 공개 WO2016/014974호, 미국 특허 공개 US2016/0289324호, 미국 특허 공개 US2016/0311903호, PNAS (2000) 97: 7754-7759., Biochemical Journal (2010) 426: 219-228., Beilstein J Nanotechnol. (2016) 7: 364-373. 중에서 나타난 서열을 이용할 수 있다.

[0261] 프로테아제 절단 서열은, 전술한 바와 같이, 적합한 표적 조직 특이적 프로테아제에 의해 특이적으로 가수분해되는 아미노산 서열인 것이 보다 바람직하다. 표적 조직 특이적 프로테아제에 의해 특이적으로 가수분해되는 아미노산 서열 중에서도, 이하의 아미노산 서열이 바람직하다.

[0262] LSGRSDNH(서열 번호: 3, MT-SP1, uPA에 의해 절단 가능)

[0263] PLGLAG(서열 번호: 34, MMP2, MMP9에 의해 절단 가능)

[0264] VPLSLTMG(서열 번호: 35, MMP7에 의해 절단 가능)

[0265] 프로테아제 절단 서열로서, 이하의 서열을 이용할 수도 있다.

[0266] TSTSGRSANPRG(서열 번호: 66, MT-SP1, uPA에 의해 절단 가능)

[0267] ISSGLLSGRSDNH(서열 번호: 67, MT-SP1, uPA에 의해 절단 가능)

[0268] AVGLLAPPGGLSGRSDNH(서열 번호: 68, MT-SP1, uPA에 의해 절단 가능)

[0269] GAGVPMSMRGGAG(서열 번호: 69, MMP1에 의해 절단 가능)

[0270] GAGIPVSLRSGAG(서열 번호: 70, MMP2에 의해 절단 가능)

[0271] GPLGIAGQ(서열 번호: 71, MMP2에 의해 절단 가능)

[0272] GGPLGMLSQS(서열 번호: 72, MMP2에 의해 절단 가능)

[0273] PLGLWA(서열 번호: 73, MMP2에 의해 절단 가능)

[0274] GAGRPFSMIMGAG(서열 번호: 74, MMP3에 의해 절단 가능)

[0275] GAGVPLSLTMGAG(서열 번호: 75, MMP7에 의해 절단 가능)

[0276] GAGVPLSLYSGAG(서열 번호: 76, MMP9에 의해 절단 가능)

[0277] AANLRN(서열 번호: 77, MMP11에 의해 절단 가능)

[0278] AQAYVK(서열 번호: 78, MMP11에 의해 절단 가능)

[0279] AANYMR(서열 번호: 79, MMP11에 의해 절단 가능)

[0280] AAALTR(서열 번호: 80, MMP11에 의해 절단 가능)

[0281] AQNLMR(서열 번호: 81, MMP11에 의해 절단 가능)

[0282] AANYTK(서열 번호: 82, MMP11에 의해 절단 가능)

[0283] GAGPQGLAGQRGIVAG(서열 번호: 83, MMP13에 의해 절단 가능)

[0284] PRFKIIGG(서열 번호: 84, pro-유로키나제에 의해 절단 가능)

[0285] PRFRIIGG(서열 번호: 85, pro-유로키나제에 의해 절단 가능)

[0286] GAGSGRSAG(서열 번호: 86, uPA에 의해 절단 가능)

[0287] SGRSA(서열 번호: 87, uPA에 의해 절단 가능)

[0288] GSGRSA(서열 번호: 88, uPA에 의해 절단 가능)

[0289] SGKSA(서열 번호: 89, uPA에 의해 절단 가능)

[0290] SGRSS(서열 번호: 90, uPA에 의해 절단 가능)

[0291] SGRRA(서열 번호: 91, uPA에 의해 절단 가능)

[0292] SGRNA(서열 번호: 92, uPA에 의해 절단 가능)

[0293] SGRKA(서열 번호: 93, uPA에 의해 절단 가능)

[0294] QRGRSA(서열 번호: 94, tPA에 의해 절단 가능)

[0295] GAGSLLKSRMVPNFNAG(서열 번호: 95, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0296] TQGAAA(서열 번호: 96, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0297] GAAAAA(서열 번호: 97, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0298] GAGAAG(서열 번호: 98, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0299] AAAAAG(서열 번호: 99, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0300] LCGAAI(서열 번호: 100, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0301] FAQALG(서열 번호: 101, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0302] LLQANP(서열 번호: 102, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0303] LAAANP(서열 번호: 103, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0304] LYGAQF(서열 번호: 104, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0305] LSQAQG(서열 번호: 105, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0306] ASAASG(서열 번호: 106, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0307] FLGASL(서열 번호: 107, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0308] AYGATG(서열 번호: 108, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0309] LAQATG(서열 번호: 109, 카텝신 B에 의해 절단 가능)

[0310] GAGSGVVIATVIVITAG(서열 번호: 110, 카텝신 L에 의해 절단 가능)

[0311] APMAEGGG(서열 번호: 111, 메프린 α, 메프린 β에 의해 절단 가능)

[0312] EAQGDKII(서열 번호: 112, 메프린 α, 메프린 β에 의해 절단 가능)

[0313] LAFSDAGP(서열 번호: 113, 메프린 α, 메프린 β에 의해 절단 가능)

[0314] YVADAPK(서열 번호: 114, 메프린 α, 메프린 β에 의해 절단 가능)

[0315] RRRRR(서열 번호: 115, 퓨린에 의해 절단 가능)

[0316] RRRRRR(서열 번호: 116, 퓨린에 의해 절단 가능)

[0317] GQSSRHRRAL(서열 번호: 117, 퓨린에 의해 절단 가능)

[0318] SSRHRRALD(서열 번호: 118)

[0319] RKSSIIIRMRDVVL(서열 번호: 119, 플라스미노젠(Plasminogen)에 의해 절단 가능)

[0320] SSSFDKGKYKKGDDA(서열 번호: 120, Staphylokinase에 의해 절단 가능)

[0321] SSSFDKGKYKRGDDA(서열 번호: 121, Staphylokinase에 의해 절단 가능)

[0322] IEGR(서열 번호: 122, FactorIXa에 의해 절단 가능)

[0323] IDGR(서열 번호: 123, FactorIXa에 의해 절단 가능)

[0324] GGSIDGR(서열 번호: 124, FactorIXa에 의해 절단 가능)

[0325] GPQGIAGQ(서열 번호: 125, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0326] GPQGLLGA(서열 번호: 126, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0327] GIAGQ(서열 번호: 127, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0328] GPLGIAG(서열 번호: 128, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0329] GPEGLRVG(서열 번호: 129, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0330] YGAGLGVV(서열 번호: 130, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0331] AGLGVVER(서열 번호: 131, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0332] AGLGISST(서열 번호: 132, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0333] EPQALAMS(서열 번호: 133, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0334] QALAMSAI(서열 번호: 134, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0335] AAYHLVSQ(서열 번호: 135, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0336] MDAFLESS(서열 번호: 136, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0337] ESLPVVAV(서열 번호: 137, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0338] SAPAVESE(서열 번호: 138, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0339] DVAQFVLT(서열 번호: 139, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0340] VAQFVLTE(서열 번호: 140, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0341] AQFVLTEG(서열 번호: 141, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0342] PVQPIGPQ(서열 번호: 142, Collagenase에 의해 절단 가능)

[0343] LVPRGS(서열 번호: 143, Thrombin에 의해 절단 가능)

[0344] TSTSGRSANPRG(서열 번호: 345)

[0345] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 프로테아제 절단 서열의 어느 일단 또는 양단에, 가동 링커를 추가로 부가하고 있다. 프로테아제 절단 서열의 일단의 가동 링커를 제 1 가동 링커라고 호칭할 수 있고, 타단의 가동 링커를 제 2 가동 링커라고 호칭할 수 있다. 특정한 실시형태에서는, 프로테아제 절단 서열과 가동 링커는 이하의 식 중 하나를 포함한다.

[0346] (프로테아제 절단 서열)

[0347] (제 1 가동 링커)-(프로테아제 절단 서열)

[0348] (프로테아제 절단 서열)-(제 2 가동 링커)

[0349] (제 1 가동 링커)-(프로테아제 절단 서열)-(제 2 가동 링커)

[0350] 본 실시 태양에 있어서의 가동 링커는 펩티드 링커가 바람직하다. 제 1 가동 링커와 제 2 가동 링커는, 각각 독립 또한 임의적으로 존재하고, 적어도 1개의 플렉시블 아미노산(Gly 등)을 포함하는 동일 또는 상이한 가동 링커이다. 예를 들어, 프로테아제 절단 서열이 원하는 프로테아제 억세스성이 얻어질 정도의 충분한 수의 잔기(Arg, Ile, Gln, Glu, Cys, Tyr, Trp, Thr, Val, His, Phe, Pro, Met, Lys, Gly, Ser, Asp, Asn, Ala 등으로부터 임의로 선택되는 아미노산, 특히 Gly, Ser, Asp, Asn, Ala, 특별히 Gly 및 Ser, 특히 Gly 등)가 포함된다.

[0351] 프로테아제 절단 서열의 양단에서 사용하는 데 적합한 가동 링커는 통상, 프로테아제 절단 서열로의 프로테아제의 억세스를 향상시켜, 프로테아제의 절단 효율을 상승시키는 것이다. 적합한 가동 링커는 용이하게 선택 가능하고, 1 아미노산(Gly 등) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 혹은 4 아미노산 내지 10 아미노산, 5 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 비롯하여 3 아미노산 내지 12 아미노산 등, 상기한 길이 중으로부터의 적합한 것을 선택할 수 있다. 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서는, 가동 링커는 1 내지 7 아미노산의 펩티드 링커이다.

[0352] 가동 링커의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, 글리신 폴리머(G)n, 글리신-세린 폴리머(예를 들어, (GS)n, (GSGGS: 서열 번호: 45)n 및 (GGGS: 서열 번호: 36)n을 포함하고, n은 적어도 1의 정수이다), 글리신-알라닌 폴리머, 알라닌-세린 폴리머, 종래 기술에 있어서 주지인 다른 가동 링커를 들 수 있다.

[0353] 이 중 글리신 및 글리신-세린 폴리머가 주목받고 있는데, 이들의 아미노산이 비교적 구조화되어 있지 않아, 성분간의 중성 테더로서 기능하기 쉬운 것이 그 이유이다.

[0354] 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 가동 링커의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어,

[0355] Ser

[0356] Gly · Ser(GS)

[0357] Ser · Gly(SG)

[0358] Gly · Gly · Ser(GGS)

[0359] Gly · Ser · Gly(GSG)

[0360] Ser · Gly · Gly(SGG)

[0361] Gly · Ser · Ser(GSS)

[0362] Ser · Ser · Gly(SSG)

[0363] Ser · Gly · Ser(SGS)

[0364] Gly · Gly · Gly · Ser(GGGS, 서열 번호: 36)

[0365] Gly · Gly · Ser · Gly(GGSG, 서열 번호: 37)

[0366] Gly · Ser · Gly · Gly(GSGG, 서열 번호: 38)

[0367] Ser · Gly · Gly · Gly(SGGG, 서열 번호: 39)

[0368] Gly · Ser · Ser · Gly(GSSG, 서열 번호: 40)

[0369] Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGS, 서열 번호: 41)

[0370] Gly · Gly · Gly · Ser · Gly(GGGSG, 서열 번호: 42)

[0371] Gly · Gly · Ser · Gly · Gly(GGSGG, 서열 번호: 43)

[0372] Gly · Ser · Gly · Gly · Gly(GSGGG, 서열 번호: 44)

[0373] Gly · Ser · Gly · Gly · Ser(GSGGS, 서열 번호: 45)

[0374] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGG, 서열 번호: 46)

[0375] Gly · Ser · Ser · Gly · Gly(GSSGG, 서열 번호: 47)

[0376] Gly · Ser · Gly · Ser · Gly(GSGSG, 서열 번호: 48)

[0377] Ser · Gly · Gly · Ser · Gly(SGGSG, 서열 번호: 49)

[0378] Gly · Ser · Ser · Ser · Gly(GSSSG, 서열 번호: 50)

[0379] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGGS, 서열 번호: 51)

[0380] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGGG, 서열 번호: 52)

[0381] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGGGS, 서열 번호: 53)

[0382] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGGGG, 서열 번호: 54)

[0383] (Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGS, 서열 번호: 41))n

[0384] (Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGG, 서열 번호: 46))n

[0385] [n은 1 이상의 정수이다] 등을 들 수 있다. 단, 펩티드 링커의 길이나 서열은 목적에 따라 당업자가 적절히 선택할 수 있다.

[0386] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL을 포함한다. VH와 VL을 포함하는 리간드 결합 분자의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, Fv, scFv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, 완전 항체 등을 들 수 있다.

[0387] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 Fc 영역을 포함한다. IgG 항체의 Fc 영역을 이용하는 경우, 그 종류는 한정되지 않고, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 등의 Fc 영역을 이용하는 것이 가능하다. 예를 들어, 서열 번호: 55, 56, 57, 58로 나타나는 아미노산 서열로부터 선택되는 하나의 서열을 포함하는 Fc 영역, 또는 이들 Fc 영역에 개변을 가한 Fc 영역 변이체를 이용하는 것이 가능하다. 또한, 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 항체 정상 영역을 포함한다.

[0388] 본 발명의 보다 구체적인 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 항체이다. 리간드 결합 분자로서 항체를 사용하는 경우, 리간드로의 결합은 가변 영역에 의해 실현된다. 더욱 구체적인 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 IgG 항체이다. 리간드 결합 분자로서 IgG 항체를 사용하는 경우, 그 종류는 한정되지 않고, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 등을 사용할 수 있다. 리간드 결합 분자로서 IgG 항체를 사용하는 경우에도, 리

간드로의 결합은 가변 영역에 의해 실현되어, IgG 항체의 2개의 가변 영역의 편방에서도 양방에서도, 리간드로의 결합을 실현할 수 있다.

[0389] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자 중의 절단 사이트/프로테아제 절단 서열이 절단됨으로써, 리간드 결합 분자 중의 리간드 결합 활성을 갖는 도메인이 분단되어, 리간드로의 결합이 감약된다. 예를 들어, 리간드 결합 분자로서 IgG 항체를 사용하는 경우, 항체 가변 영역 중에 절단 사이트/프로테아제 절단 서열을 마련하여, 절단 상태에 있어서는, 완전한 항체 가변 영역을 형성할 수 없게 되어, 리간드로의 결합이 감약되는 실시태양을 들 수 있다.

[0390] 본 명세서에 있어서의 「회합」이란, 예를 들어, 2 이상의 폴리펩티드 영역이 상호작용하는 상태를 가리키는 것이라고 환언할 수 있다. 일반적으로, 대상이 되는 폴리펩티드 영역의 사이에, 소수 결합, 수소 결합, 이온 결합 등이 만들어져 회합체가 형성된다. 자주 보는 회합의 하나의 예로서, 천연형 항체를 대표로 하는 항체에 있어서는, 중쇄 가변 영역(VH)과 경쇄 가변 영역(VL)이 양자간의 비공유 결합 등에 의해 페어링 구조를 유지하는 것이 알려져 있다.

[0391] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자에 포함되는 VH와 VL는 회합한다. 또한, 항체 VH와 항체 VL의 회합은, 예를 들어 절단 사이트/프로테아제 절단 서열의 절단에 의해 해소 가능하다. 회합의 해소란, 예를 들어, 2 이상의 폴리펩티드 영역의 상호작용 상태의 전부 혹은 일부가 해소된다고 환언할 수 있다. VH와 VL의 회합의 해소란, VH와 VL의 상호작용이 전부 해소되어도, VH와 VL의 상호작용 중의 일부가 해소되어도 된다.

[0392] 본 발명의 리간드 결합 분자에는, 리간드 결합 분자 중의 항체 VL 혹은 그 일부와 항체 VH 혹은 그 일부의 회합이, 절단 사이트가 절단되는 것에 의해 해소되거나, 또는 프로테아제 절단 서열이 프로테아제로 절단되는 것에 의해 해소되는 리간드 결합 분자가 포함된다.

[0393] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자가 항체 VH와 항체 VL을 포함하고, 리간드 결합 분자의 절단 사이트/프로테아제 절단 서열이 절단되지 않은 상태에 있어서, 리간드 결합 분자 중의 항체 VH와 항체 VL은 회합하고 있고, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열의 절단에 의해, 리간드 결합 분자 중의 항체 VH와 항체 VL의 회합이 해소된다. 리간드 결합 분자 중의 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 절단되는 것에 의해 리간드 결합 분자의 리간드로의 결합을 감약할 수 있는 한, 리간드 결합 분자 중의 어느 위치에 배치되어도 된다.

[0394] 본 발명의 추가적인 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자는 항체 VH와 항체 VL과 항체 정상 영역을 포함한다.

[0395] 항체의 VH와 VL, CH와 CL은, Rothlisberger 등(J Mol Biol. 2005 Apr 8;347(4):773-89.)에 의해 기술되어 있는 바와 같이 도메인 사이에서 많은 아미노산 측쇄를 개재하여 상호작용하고 있음이 알려져 있다. VH-CH1과 VL-CL은 Fab 도메인으로서 안정된 구조를 형성할 수 있음이 알려져 있지만, 보고되어 있는 대로 VH와 VL 사이의 아미노산 측쇄는 일반적으로는 10^{-5}M 내지 10^{-8}M 범위의 해리 상수로 상호작용하고 있어, VH 도메인과 VL 도메인만이 존재하는 경우에서는 회합 상태를 형성하고 있는 비율은 적다고 생각된다.

[0396] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 항체 VH와 항체 VL을 포함하는 리간드 결합 분자에 절단 사이트/프로테아제 절단 서열이 설치되고, 절단 전에는, Fab 구조에 있어서 중쇄-경쇄 상호작용의 모두가 2개의 펩티드 사이에 존재하는 것에 반하여, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열을 절단했을 때, VH(또는 VH의 일부)를 포함하는 펩티드와 VL(또는 VL의 일부)를 포함하는 펩티드 사이의 상호작용이 감약되고, VH와 VL의 회합은 해소되는 리간드 결합 분자가 설계되었다.

[0397] 본 발명의 일 실시태양에 있어서는, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 정상 영역 내에 위치한다. 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 중쇄 정상 영역 중의 140번(EU 넘버링) 아미노산보다 가변 영역측, 바람직하게는, 항체 중쇄 정상 영역 중의 122번(EU 넘버링) 아미노산보다 가변 영역측에 위치한다. 몇 가지 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 중쇄 정상 영역 118번 아미노산(EU 넘버링)으로부터 항체 중쇄 정상 영역 140번 아미노산(EU 넘버링)까지의 서열 중의 임의의 위치에 삽입된다. 다른 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 경쇄 정상 영역 중의 130번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 130번) 아미노산보다 가변 영역측, 바람직하게는, 항체 경쇄 정상 영역 중의 113번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 113번) 아미노산보다 가변 영역측, 항체 경쇄 정상 영역 중의 112번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 112번) 아미노산보다 가변 영역측에 위치한다. 몇 가지 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 경쇄 정상 영역 108번 아미노산(EU 넘버링)(Kabat

넘버링 108번)으로부터 항체 경쇄 정상 영역 131번 아미노산(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 131번)까지의 서열 중의 임의의 위치에 삽입된다.

[0398] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VH 내 또는 항체 VL 내에 위치한다. 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VH의 7번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 바람직하게는, 항체 VH의 40번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 보다 바람직하게는, 항체 VH의 101번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측에, 더욱 바람직하게는, 항체 VH의 109번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측에, 항체 VH의 111번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측에 위치한다. 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VL의 7번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 바람직하게는, 항체 VL의 39번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 보다 바람직하게는, 항체 VL의 96번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 더욱 바람직하게는, 항체 VL의 104번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측, 항체 VL의 105번(Kabat 넘버링) 아미노산보다 항체 정상 영역측에 위치한다.

[0399] 몇 가지 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VH 또는 항체 VL 중의 루프 구조를 형성하고 있는 잔기 및 루프 구조에 가까운 잔기의 위치에 삽입된다. 항체 VH 또는 항체 VL 중의 루프 구조란, 항체 VH 또는 항체 VL 중에서, α-헬릭스, β-시트 등의 이차적 구조를 형성하지 않는 부분을 말한다. 루프 구조를 형성하고 있는 잔기 및 루프 구조에 가까운 잔기의 위치는, 구체적으로: 항체 VH 7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 16번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 40번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 47번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 55번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 69번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 73번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 79번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 83번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 89번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 95번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 99번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 101번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 113번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 항체 VL 7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 19번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 39번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 46번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 49번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 62번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 96번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 107번 아미노산(Kabat 넘버링)까지의 범위를 가리킬 수 있다.

[0400] 몇 가지 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 VH 7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 16번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 40번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 47번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 55번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 69번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 73번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 79번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 83번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 89번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 95번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 99번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 101번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 113번 아미노산(Kabat 넘버링)까지의 서열 중의 임의 위치에 삽입된다.

[0401] 몇 가지 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 항체 VL 7번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 19번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 39번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 46번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 49번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 62번 아미노산(Kabat 넘버링)까지, 96번 아미노산(Kabat 넘버링)으로부터 107번 아미노산(Kabat 넘버링)까지의 서열 중의 임의 위치에 삽입된다.

[0402] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VH와 항체 정상 영역의 경계 부근에 위치한다. 항체 VH와 항체 중쇄 정상 영역의 경계 부근이란, 항체 VH의 101번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 140번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 바람직하게는 항체 VH의 109번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 122번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 또는 항체 VH의 111번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 122번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있다. 또한, 항체 VH와 항체 경쇄 정상 영역을 연결하고 있는 경우, 항체 VH와 항체 경쇄 정상 영역의 경계 부근이란, 항체 VH의 101번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 130번(EU 넘버링(Kabat 넘버링 130번))의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 바람직하게는 항체 VH의 109번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 113번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 113번)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 또는 항체 VH의 111번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 112번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 112번)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있다.

[0403] 일 실시태양에 있어서, 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은 항체 VL과 항체 정상 영역의 경계 부근에 위치한다. 항체 VL과 항체 경쇄 정상 영역의 경계 부근이란, 항체 VL의 96번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 130번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 130번)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 바람직하

게는 항체 VL의 104번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 113번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 113번)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 또는 항체 VL의 105번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 경쇄 정상 영역 112번(EU 넘버링)(Kabat 넘버링 112번)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있다. 항체 VL과 항체 중쇄 정상 영역을 연결하고 있는 경우, 항체 VL과 항체 중쇄 정상 영역의 경계 부근이란, 항체 VL의 96번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 140번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 바람직하게는 항체 VL의 104번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 122번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있고, 또는 항체 VL의 105번(Kabat 넘버링)의 아미노산으로부터 항체 중쇄 정상 영역 122번(EU 넘버링)의 아미노산의 사이를 가리킬 수 있다.

[0404] 절단 사이트/프로테아제 절단 서열은, 리간드 분자 중에 복수 설치될 수 있고, 예를 들어, 항체 정상 영역 내, 항체 VH 내, 항체 VL 내, 항체 VH와 항체 정상 영역의 경계 부근, 항체 VL과 항체 정상 영역의 경계 부근으로부터 선택되는 복수개소에 설치할 수 있다. 또한, 본 발명에 접한 당업자이면, 항체 VH와 항체 VL을 바꿔 넣는 등, 항체 VH와 항체 VL과 항체 정상 영역을 포함하는 분자의 형태를 변경하는 것은 가능하고, 당해 분자형은 본 발명의 범위로부터 일탈하지 않는다.

[0405] 본 명세서에 있어서, 용어 「리간드」는 생물 활성을 갖는 분자이다. 생물 활성을 갖는 분자는 통상, 세포 표면의 수용체와 상호작용하고, 그것에 의해 생물학적으로 자극, 저해, 또는 다른 양식으로 변조하는 것에 의해 기능하며, 이들은 통상은 상기 수용체를 보유하는 세포 내의 시그널 전달 경로에 관여한다고 생각된다.

[0406] 본 명세서에 있어서 리간드에는, 생체 분자와 상호작용하는 것에 의해 생물 활성을 발휘하는 원하는 분자가 포함된다. 예를 들어 리간드는, 수용체에 상호작용하는 분자를 의미할 뿐만 아니라, 당해 분자에 상호작용하는 것에 의해 생물 활성을 발휘하는 분자도 리간드이며, 예를 들어 당해 분자에 상호작용하는 수용체나, 그 결합 단편 등도 리간드에 포함된다. 예를 들어, 수용체로서 알려진 단백질의 리간드 결합 부위나, 당해 수용체가 다른 분자와 상호작용하는 부위를 포함하는 단백질은, 본 발명에 있어서 리간드에 포함된다. 구체적으로는, 가용성 수용체, 수용체의 가용성 단편, 막관통형 수용체의 세포외 도메인, 및 그것들을 포함하는 폴리펩티드 등은, 본 발명에 있어서 리간드에 포함된다.

[0407] 본 발명의 리간드는 통상, 1개 또는 복수의 결합 파트너에 결합함으로써, 바람직한 생물 활성을 발휘할 수 있다. 리간드의 결합 파트너는, 세포외, 세포내, 또는 막관통 단백질일 수 있다. 하나의 실시형태에 있어서, 리간드의 그 결합 파트너는, 세포외 단백질, 예를 들어 가용성 수용체이다. 다른 실시형태에 있어서, 리간드의 결합 파트너는, 막결합형 수용체이다.

[0408] 본 발명의 리간드는, 그 결합 파트너에 10μM, 1μM, 100nM, 50nM, 10nM, 5nM, 1nM, 500pM, 400pM, 350pM, 300pM, 250pM, 200pM, 150pM, 100pM, 50pM, 25pM, 10pM, 5pM, 1pM, 0.5pM, 또는 0.1pM 이하의 해리 상수(KD)로 특이적으로 결합할 수 있다.

[0409] 생물 활성을 갖는 분자의 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, 사이토카인, 케모카인, 폴리펩티드 호르몬, 성장 인자, 아포토시스 유도 인자, PAMPs, DAMPs, 핵산, 또는 그들의 프래그먼트를 들 수 있다. 상세한 실시형태에 있어서는, 리간드로서 인터루킨, 인터페론, 조혈 인자, TNF 슈퍼패밀리, 케모카인, 세포 증식 인자, TGF-β 패밀리, 마이오카인, 아디포카인, 또는 신경 영양 인자가 사용될 수 있다. 보다 상세한 실시형태에 있어서는, 리간드로서 CXCL10, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IFN-α, IFN-β, IFN-g, MIG, I-TAC, RANTES, MIP-1a, 또는 MIP-1b가 사용될 수 있다.

[0410] 케모카인은, 7~16 kDa의 사이의 균질한 혈청 단백질의 패밀리이며, 원래, 백혈구의 유주를 유도하는 그의 능력을 특징으로 했다. 대부분의 케모카인은, 4개의 특징적인 시스테인(Cys)을 갖고, 최초의 2개의 시스테인에 의해 나타나는 모티프에 의해, CXC, 또는 알파, CC 또는 베타, C 또는 감마 및 CX3C 또는 델타의 케모카인 클래스로 분류되고 있다. 2개의 다이설파이드 결합은, 제 1과 제 3 시스테인 사이, 및 제 2와 제 4 시스테인 사이에 형성된다. 일반적으로, 다이설파이드 가교는 필요하다고 생각되고, Clark-Lewis와 공동 연구자들은, 적어도 CXCL10에 대해서는 다이설파이드 결합은, 케모카인 활성에 결정적임을 보고했다(Clark-Lewis et al., J. Biol. Chem. 269:16075-16081, 1994). 4개의 시스테인을 갖는 것에 반하는 유일한 예외는, 림포탁틴이며, 시스테인 잔기를 2개밖에 갖지 않는다. 따라서, 림포탁틴은, 1개뿐인 다이설파이드 결합에 의해 기능적 구조를 어떻게든 유지한다.

[0411] 더욱이, CXC 또는 알파의 서브패밀리는, 제 1 시스테인에 선행하는 ELR 모티프(Glu-Leu-Arg)의 존재에 의해 2개의 군: ELR-CXC 케모카인 및 비ELR-CXC 케모카인으로 분류되고 있다(예를 들어, Clark-Lewis, 상기, 및

Belperio et al., "CXC Chemokines in Angiogenesis(맥관 형성에 있어서의 CXC 케모카인)," J. Leukoc. Biol. 68:1-8, 2000을 참조).

[0412] 인터페론 유도성의 단백질-10(IP-10 또는 CXCL10)은, 인터페론-γ 및 TNF-α에 의해 유도되고, 각화 세포, 내피 세포, 섬유아세포 및 단구에 의해 산생된다. IP-10은, 조직 염증 부위로의 활성화 T 세포의 동원에 있어서 역할을 담당하고 있다고 생각된다(Dufour, et al., "IFN-gamma-inducible protein 10(IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking(IFNγ가 유도 가능한 단백질-10(IP-10: CXCL10) 결손 마우스는, 이펙터 T 세포의 생성 및 수송에 있어서의 IP-10의 역할을 분명히 한다)," J Immunol., 168:3195-204, 2002). 더욱이, IP-10은, 과민 반응에 역할을 담당하고 있을 가능성이 있다. 또한, 염증성 탈수(脫髓) 신경 장애의 발생에도 역할을 담당하고 있을 가능성이 있다(Kieseier, et al., "Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10(염증성 탈수 신경 장애에 있어서의 케모카인 및 케모카인 수용체: IP-10의 중심적 역할)," Brain 125:823-34, 2002).

[0413] 연구에 의해, IP-10은, 이식에 계속되는 줄기세포의 생착(Nagasawa, T., Int. J. Hematol. 72:408-11, 2000), 줄기세포의 동원(Gazitt, Y., J. Hematother Stem Cell Res 10:229-36, 2001; Hattori et al., Blood 97:3354-59, 2001) 및 항종양 면역의 항진(Nomura et al., Int. J. Cancer 91:597-606, 2001; Mach and Dranoff, Curr. Opin. Immunol. 12:571-75, 2000)에 유용할 가능성이 있음이 나타나고 있다. 예를 들어, 당업자에게 기지의 보고 중에서, 케모카인의 생물 활성이 논의되고 있다(Bruce, L. et al., "Radiolabeled Chemokine binding assays(방사성 표지 케모카인 결합 어세이)," Methods in Molecular Biology (2000) vol. 138, pp129-134, Raphaele, B. et al. "Calcium Mobilization," Methods in Molecular Biology (2000) vol. 138, pp143-148, Paul D. Ponath et al., "Transwell Chemotaxis," Methods in Molecular Biology (2000) vol. 138, pp113-120 Humana Press. Totowa, New Jersey).

[0414] CXCL10의 생물 활성으로서, 예를 들어, CXCL10 수용체(CXCR3)로의 결합, CXCL10 유도성 칼슘류, CXCL10 유도성 세포 주화성, 글리코사미노글리칸으로의 CXCL10의 결합 및 CXCL10 올리고머화를 들 수 있다.

[0415] CXCL10의 생리 활성을 측정하는 방법으로서, CXCL10의 세포 유주 활성을 측정하는 방법, CXCR3 안정 발현 세포주를 이용한 Reporter assay(PLoS One. 2010 Sep 13;5(9):e12700. 참조), GPCR 시그널 전달 초기에 유도되는 B-Arrestin recruitment를 이용한 PathHunter TM β-Arrestin recruitment assay 등을 들 수 있다.

[0416] 인터루킨 12(IL-12)는, 다이설파이드 결합되어 있는 30과 40 kD의 글리코실화 폴리펩티드쇄로 이루어지는 헤테로이량체의 사이토카인이다. 사이토카인은, 수상(樹狀) 세포, 단구, 매크로파지, B 세포, 랑게르한스 세포 및 각화 세포 및 내추럴 킬러 세포(NK) 세포를 포함하는 항원 제시 세포에 의해 합성되고, 그리고 분비된다. IL-12는, 여러 가지 생물학적 프로세스를 매개하고, 그리고 NK 세포 자극 인자(NKSF), T 세포 자극 인자, 세포 장해 T 림프구 성숙 인자 및 EBV-형질 전환된 B 세포계 인자로서 언급되어 왔다.

[0417] 인터루킨 12는, 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)의 세포질막에 발현된 IL-12 수용체에 결합하고, 그것에 의해 생물학적 프로세스를 바꿀(예를 들어, 개시, 저지할) 수 있다. 예를 들어, IL-12 수용체로의 IL-12의 결합은, 전(前)활성화된 T 세포 및 NK 세포의 증식을 자극하고, 세포 장해성의 T 세포(CTL), NK 세포 및 LAK(림포카인 활성화 킬러) 세포의 세포 용해 활성을 증진하고, T 세포 및 NK 세포에 의한 γ인터페론(IFNγ)의 생산을 유도하고, 그리고 IFNγ 및 IL-2를 생산하는 Th1 세포로의 나이브 Th0 세포(naive Th0 cell)의 분화를 유도한다. 특히, IL-12는, 세포 용해 세포(예를 들어 NK, CTL)의 생성 및 세포성 면역 응답(예를 들어, Th1 세포 매개의 면역 응답)을 설정하는 데 절대적으로 필요하다. 이리하여, IL-12는, 예방 면역(예를 들어, 감염증의 근절)과 병리학적 면역 응답(예를 들어, 자기면역)의 양방의 생성 및 조절에 있어서 절대적으로 중요하다.

[0418] IL12의 생리 활성을 측정하는 방법으로서, IL12의 세포 증식 활성의 측정, STAT4 리포터 어세이, IL12에 의한 세포 활성화(세포 표면 마커 발현, 사이토카인 산생 등), IL12에 의한 세포 분화의 촉진 등을 측정하는 방법을 들 수 있다.

[0419] 단백질의 Programmed Death 1(PD-1)은, CD28 패밀리 리셉터의 저해 멤버이며, CD28 패밀리에는, CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA도 또한 포함된다. PD-1은, 활성화 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다(Okazaki 등(2002) Curr. Opin. Immunol. 14: 391779-82, Bennett 등(2003) J Immunol 170: 711-8). 당해 패밀리의 최초의 멤버인 CD28 및 ICOS는, 모노클로날 항체 첨가 후의 T 세포 증식 상승에 미치는 기능적 영향에 의해 발견되었다(Hutloff 등(1999) Nature 397: 263-266, Hansen 등(1980) Immunogenics 10: 247-260). PD-1은, 아포토시스 세포 중에 있어서의 상이한 발현을 스크리닝하는 것에 의해 발견되었다(Ishida 등(1992) EMBO J. 11:

3887-95). 당해 패밀리의 다른 멤버인 CTLA-4와 BTLA는, 각각, 세포 상해성 T 림프구와 TH1 세포 중에 있어서의 상이한 발현을 스크리닝하는 것에 의해 발견되었다. CD28, ICOS 및 CTLA-4는 모두, 짝을 이루고 있지 않은 시스테인 잔기를 갖고 있고, 그것들은 호모다이머화를 가능하게 한다. 대조적으로, PD-1은 모노머로서 존재한다고 생각되고 있고, 다른 CD28 패밀리 멤버에 특징적인 짝을 이루고 있지 않은 시스테인을 갖고 있지 않다.

[0420] PD-1 유전자는, Ig 유전자 슈퍼패밀리의 일부인 55 kDa의 I형 막관통 단백질이다. PD-1은, 막 근위 면역 리셉터 티로신 저해 모티프(ITIM) 및 막 원위의 티로신 베이스 스위치 모티프(ITSM)를 포함한다. PD-1은, CTLA-4와 구조적으로 유사하지만, B7-1 및 B7-2 결합에 중요한 MYPPPY 모티프(서열 번호: 537)를 결손하고 있다. PD-1에 대한 2개의 리간드 PD-L1 및 PD-L2가 동정되어 있고, PD-1에 결합하면 T 세포 활성화를 네거티브로 제어함이 분명해지고 있다(Freeman 등(2000) J Exp Med 192: 1027-34, Latchman 등(2001) Nat Immunol 2: 261-8, Carter 등(2002) Eur J Immunol 32: 634-43). PD-L1 및 PD-L2는 양자 모두, PD-1에 결합하지만, 다른 CD28 패밀리 멤버에는 결합하지 않는 B7 호몰로그이다. PD-1의 하나의 리간드인 PD-L1은, 다양한 인간암에 풍부하게 존재하고 있다(Dong 등(2002) Nat. Med. 8: 787-9). PD-1과 PD-L1의 상호작용의 결과, 종양 침윤성 림프구의 감소, T 세포 리셉터 매개성 증식의 저하, 및 암성 세포에 의한 면역 회피가 일어난다(Dong 등(2003) J. Mol. Med. 81: 281-7, Blank 등(2005) Cancer Immunol. Immunother. 54: 307-314, Konishi 등(2004) Clin. Cancer Res. 10: 5094-100). 면역 억제는, PD-L1과의 PD-1의 국소적 상호작용을 저해하는 것에 의해 회복할 수 있고, PD-L2와의 PD-2의 상호작용이 마찬가지로 저해될 때, 그 효과는 부가적이다(Iwai 등(2002) Proc. Nat' l. Acad. Sci. USA 99: 12293-7, Brown 등(2003) J. Immunol. 170: 1257-66).

[0421] PD-1은, 활성화 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현하는 CD28 패밀리의 저해 멤버이다. PD-1 결손 동물은, 자기면역성 심근증 및 관절염 및 신장염을 수반하는 루푸스양(樣) 증후군을 포함하는 다양한 자기면역성 표현형을 발병한다(Nishimura 등(1999) Immunity 11: 141-51, Nishimura 등(2001) Science 291: 319-22). 더욱이, PD-1은, 자기면역성 뇌척수염, 전신성 루푸스 에리테마토데스, 이식편대숙주병(GVHD), I형 당뇨병 및 류머티즘성 관절염에 중요한 역할을 함을 알 수 있었다(Salama 등(2003) J Exp Med 198: 71-78, Prokunia 및 Alarcon-Riquelme(2004) Hum Mol Genet 13: R143, Nielsen 등(2004) Lupus 13: 510). 마우스 B 세포 종양주에 있어서, PD-1의 ITSM은, BCR 매개 Ca^{2+}의 흐름 및 하류 이펙터 분자의 티로신 인산화를 저해할 때에 필수임이 밝혀졌다(Okazaki 등(2001) PNAS 98: 13866-71).

[0422] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드는 사이토카인이다.

[0423] 사이토카인은, 면역 조절성 및 염증성의 과정에 관여하는 분비형 세포 시그널 전달 단백질의 패밀리이며, 이것은 신경 시스템의 글리아 세포에 의해 및 면역 시스템의 다수의 세포에 의해 분비된다. 사이토카인은, 단백질, 펩티드 또는 당단백질로 분류할 수 있고, 크고 다양한 조절 인자 패밀리를 포함한다. 사이토카인은 세포 표면 수용체에 결합하여 세포내 시그널 전달을 유발하고, 이것에 의해 효소의 활성 조절, 몇 가지 유전자 및 그의 전사 인자의 상방 제어 혹은 하방 제어, 또는 피드백 저해 등이 일어날 수 있다.

[0424] 몇 가지 실시태양에 있어서, 본 발명의 사이토카인은, 인터루킨(IL) 및 인터페론(IFN) 등의 면역 조절 인자를 포함한다. 적합한 사이토카인은 이하의 타입 중 하나 또는 복수 유래의 단백질을 포함할 수 있다: 4개의 α-헬릭스 번들 패밀리(이것은 IL-2 서브패밀리, IFN 서브패밀리 및 IL-10 서브패밀리를 포함한다); IL-1 패밀리(이것은 IL-1 및 IL-8을 포함한다), 및 IL-17 패밀리. 사이토카인은, 세포 면역 반응을 증강하는 1형 사이토카인(예를 들어, IFN-γ, TGF-β 등), 또는 항체 반응에 유리하게 작용하는 2형 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-10, IL-13 등)으로 분류되는 것을 포함할 수도 있다.

[0425] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드는 케모카인이다. 케모카인은 일반적으로, 면역 이펙터 세포를 케모카인 발현 부위에 동원시키는 화학 유인 물질로서 작용한다. 이것은, 다른 면역계 성분을 치료 부위에 동원시킬 목적으로, 특정한 케모카인 유전자를 예를 들어 사이토카인 유전자와 함께 발현시키기 위해서는 유익하다고 생각된다. 이와 같은 케모카인에는, CXCL10, RANTES, MCAF, MIP1-α, MIP1-β가 포함된다. 당업자에게는, 어떤 종류의 사이토카인도 화학 유인 작용을 가짐이 알려져 있어, 그것들을 케모카인이라고 하는 용어로 분류할 수 있음을 인식하고 있다고 생각된다.

[0426] 또한, 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드로서 사이토카인, 케모카인 등의 개변체(예: Annu Rev Immunol. 2015;33:139-67.)나 그것들을 포함하는 융합 단백질(예: Stem Cells Transl Med. 2015 Jan; 4(1): 66-73.)을 사용할 수 있다.

[0427] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드는 CXCL10, PD1, IL12, IL6R로부터 선택된다. 상기 CXCL10,

PD1, IL12, IL6R은, 천연에 존재하는 CXCL10, PD1, IL12, IL6R과 동일한 서열을 갖고 있어도 되고, 천연에 존재하는 CXCL10, PD1, IL12, IL6R과 서열이 상이하지만 대응하는 천연의 리간드를 갖는 생리적 활성을 보지하고 있는 개변체여도 된다. 리간드의 개변체를 취득하려면, 다양한 목적으로 인위적으로 리간드 서열을 가해도 되고, 바람직하게는 프로테아제 절단을 받지 않는(프로테아제 저항성의) 개변을 가함으로써 리간드의 개변체를 취득한다.

[0428] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드는 미절단의 리간드 결합 분자와 결합함으로써 그 생물 활성이 저해된다. 리간드의 생물 활성이 저해되는 실시태양은 한정되지 않지만, 그 예로서, 예를 들어, 미절단의 리간드 결합 분자와 리간드의 결합은, 리간드와 그 결합 파트너의 결합을 실질적 또는 유의적으로 방해 또는 경합하는 실시태양을 들 수 있다. 리간드 결합 분자로서 리간드 중화 활성을 갖는 항체 또는 그 단편을 사용하는 경우, 리간드와 결합한 리간드 결합 분자가 그 중화 활성을 발휘함으로써 리간드의 생물 활성이 저해되는 것이 가능하다.

[0429] 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 미절단의 리간드 결합 분자는, 리간드와 결합하는 것에 의해 리간드의 생물 활성을 충분히 중화시킬 수 있는 것이 바람직하다. 즉, 미절단의 리간드 결합 분자와 결합하고 있는 리간드의 생물 활성이, 미절단의 리간드 결합 분자와 결합하고 있지 않는 리간드의 생물 활성보다 낮은 것이 바람직하다. 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 미절단의 리간드 결합 분자와 결합하고 있는 리간드의 생물 활성이, 미절단의 리간드 결합 분자와 결합하고 있지 않는 리간드의 생물 활성과 비교하여, 90% 이하, 바람직하게는 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 특히 바람직하게는 20% 이하, 10% 이하, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하여도 된다. 리간드의 생물 활성을 충분히 중화시키는 것에 의해, 리간드 결합 분자를 투여했을 경우, 표적 조직에 도달 전에 리간드가 생물 활성을 발휘해 버리는 것을 막는 것을 기대할 수 있다.

[0430] 또한 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 절단된 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 결합 활성은, 리간드에 대한 생체 내의 천연의 결합 파트너(예를 들어 리간드에 대한 천연의 수용체)의 리간드에 대한 결합 활성보다 낮은 것이 바람직하다. 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 절단된 리간드 결합 분자와 리간드의 결합 활성은, 생체 내에 있어서의 천연의 결합 파트너와 리간드의 결합량(단위 결합 파트너 근처)과 비교하여, 90% 이하, 바람직하게는 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 특히 바람직하게는 20% 이하, 10% 이하, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하의 결합량을 나타낸다. 결합 활성의 지표는 적절히 원하는 지표를 이용해도 되지만, 예를 들어 해리 상수(KD)를 이용해도 된다. 결합 활성의 평가 지표로서 해리 상수(KD)를 이용하는 경우, 절단된 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)가, 생체 내에 있어서의 천연의 결합 파트너의 리간드에 대한 해리 상수(KD)와 비교하여 큰 것이, 절단된 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 결합 활성이 생체 내에 있어서의 천연의 결합 파트너와 비교해 약한 것을 나타낸다. 절단된 리간드 결합 분자의 리간드에 대한 해리 상수(KD)는, 생체 내에 있어서의 천연의 결합 파트너의 리간드에 대한 해리 상수(KD)와 비교하여, 예를 들어 1.1배 이상, 바람직하게는 1.5배 이상, 2배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 특히 바람직하게는 100배 이상이다. 절단 후의 리간드 결합 분자가 리간드에 대해서 낮은 결합 활성밖에 갖지 않는, 혹은 리간드에 대해서 결합 활성을 거의 갖지 않는 것에 의해, 리간드 결합 분자가 절단된 후 리간드를 유리시키는 것을 보증하고, 또한 다른 리간드 분자와 재차 결합해 버리는 것을 막는 것을 기대할 수 있다.

[0431] 리간드 결합 분자가 절단된 후, 억제된 리간드의 생물 활성이 회복되는 것이 바람직하다. 절단된 리간드 결합 분자의 리간드로의 결합이 감약됨으로써, 리간드 결합 분자의 리간드 생물 활성 저해 기능도 감약되는 것이 바람직하다. 당업자는, 리간드의 생물 활성을 기지의 방법, 예를 들어, 리간드와 그 결합 파트너의 결합을 검출하는 방법으로 확인할 수 있다.

[0432] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 미절단 상태의 리간드 결합 분자는, 항원 항체 결합에 의해 리간드와 복합체를 형성한다. 보다 구체적인 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자와 리간드의 복합체는, 리간드 결합 분자와 리간드의 비공유 결합, 예를 들어 항원 항체 결합에 의해 형성되어 있다.

[0433] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 미절단 상태의 리간드 결합 분자는 리간드와 융합되어 융합 단백질을 형성한 데다가, 당해 융합 단백질 내의 리간드 결합 분자 부분과 리간드 부분이 추가로 항원 항체 결합에 의해 상호작용하고 있다. 리간드 결합 분자와 리간드는, 링커를 개재하여 또는 링커를 개재하지 않고 융합될 수 있다. 융합 단백질 중의 리간드 결합 분자와 리간드는 링커를 개재하여 또는 개재하지 않고 융합되어 있은 경우에도, 리간드 결합 분자 부분과 리간드 부분 사이의 비공유 결합은 여전히 존재한다. 바꾸어 말하면, 리간드 결합 분

자가 리간드와 융합되어 있는 실시태양에 있어서도, 리간드 결합 분자 부분과 리간드 부분 사이의 비공유 결합은, 리간드 결합 분자와 리간드가 융합되어 있지 않은 실시태양과 유사하다. 리간드 결합 분자가 절단되는 것에 의해, 그 비공유 결합이 감약된다. 즉, 리간드 결합 분자와 리간드의 결합은 감약되게 된다.

[0434] 본 발명의 바람직한 일 실시태양에 있어서는, 리간드 결합 분자와 리간드를 링커를 개재하여 융합시킨다. 리간드 결합 분자와 리간드를 융합시킬 때 이용되는 링커로서, 유전자 공학에 의해 도입할 수 있는 임의의 펩티드 링커, 또는 합성 화합물 링커(예를 들어, Protein Engineering, 9 (3), 299-305, 1996 참조)에 개시된 링커 등을 이용할 수 있지만, 본 실시 태양에 있어서는 펩티드 링커가 바람직하다. 펩티드 링커의 길이는 특별히 한정되지 않고, 목적에 따라 당업자가 적절히 선택하는 것이 가능하다. 예로서, 그것만으로 한정되지 않지만, 예를 들어, 펩티드 링커의 경우:

[0435] Ser

[0436] Gly · Ser(GS)

[0437] Ser · Gly(SG)

[0438] Gly · Gly · Ser(GGS)

[0439] Gly · Ser · Gly(GSG)

[0440] Ser · Gly · Gly(SGG)

[0441] Gly · Ser · Ser(GSS)

[0442] Ser · Ser · Gly(SSG)

[0443] Ser · Gly · Ser(SGS)

[0444] Gly · Gly · Gly · Ser(GGGS, 서열 번호: 36)

[0445] Gly · Gly · Ser · Gly(GGSG, 서열 번호: 37)

[0446] Gly · Ser · Gly · Gly(GSGG, 서열 번호: 38)

[0447] Ser · Gly · Gly · Gly(SGGG, 서열 번호: 39)

[0448] Gly · Ser · Ser · Gly(GSSG, 서열 번호: 40)

[0449] Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGS, 서열 번호: 41)

[0450] Gly · Gly · Gly · Ser · Gly(GGGSG, 서열 번호: 42)

[0451] Gly · Gly · Ser · Gly · Gly(GGSGG, 서열 번호: 43)

[0452] Gly · Ser · Gly · Gly · Gly(GSGGG, 서열 번호: 44)

[0453] Gly · Ser · Gly · Gly · Ser(GSGGS, 서열 번호: 45)

[0454] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGG, 서열 번호: 46)

[0455] Gly · Ser · Ser · Gly · Gly(GSSGG, 서열 번호: 47)

[0456] Gly · Ser · Gly · Ser · Gly(GSGSG, 서열 번호: 48)

[0457] Ser · Gly · Gly · Ser · Gly(SGGSG, 서열 번호: 49)

[0458] Gly · Ser · Ser · Ser · Gly(GSSSG, 서열 번호: 50)

[0459] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGGS, 서열 번호: 51)

[0460] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGGG, 서열 번호: 52)

[0461] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGGGS, 서열 번호: 53)

[0462] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGGGG, 서열 번호: 54)

[0463] (Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(GGGGS, 서열 번호: 41))n

[0464] (Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(SGGGG, 서열 번호: 46))n

[0465] [n은 1 이상의 정수이다] 등을 들 수 있다. 단, 펩티드 링커의 길이나 서열은 목적에 따라 당업자가 적절히 선택할 수 있다.

[0466] 합성 화학물 링커(화학 가교제)는, 펩티드의 가교에 통상 이용되고 있는 가교제, 예를 들어 N-하이드록시석신이미드(NHS), 다이석신이미딜수베레이트(DSS), 비스(설포석신이미딜)수베레이트(BS3), 다이싸이오비스(석신이미딜프로피오네이트)(DSP), 다이싸이오비스(설포석신이미딜프로피오네이트)(DTSSP), 에틸렌 글리콜 비스(석신이미딜석시네이트)(EGS), 에틸렌 글리콜 비스(설포석신이미딜석시네이트)(설포-EGS), 다이석신이미딜주석산염(DST), 다이설포석신이미딜주석산염(설포-DST), 비스[2-(석신이미드옥시카보닐옥시)에틸]설폰(BSOCOES), 비스[2-(설포석신이미드옥시카보닐옥시)에틸]설폰(설포-BSOCOES) 등이고, 이들 가교제는 시판되고 있다.

[0467] 또한 본 발명은, 본 발명의 리간드 결합 분자 및 의약적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물(약제), 본 발명의 리간드 결합 분자와 리간드와 의약적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물(약제), 본 발명의 리간드 결합 분자와 리간드가 융합되어 있는 융합 단백질과 의약적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물(약제)에도 관한 것이다.

[0468] 본 명세서에서 이용되는 「치료」(및, 그 문법상의 파생어, 예를 들어 「치료한다」, 「치료하는 것」 등)는, 치료되는 개체의 자연 경과를 개변하는 것을 기도한 임상적 개입을 의미하고, 예방을 위해서도, 임상적 병태의 경과 동안에도 실시될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는, 그것만으로 한정되는 것은 아니지만, 질환의 발생 또는 재발의 방지, 증상의 경감, 질환에 의한 임의의 직접적 또는 간접적인 병리적 영향의 감약, 전이의 방지, 질환의 진행 속도의 저감, 질환 상태의 회복 또는 완화, 및 관해(寬解) 또는 개선된 예후를 포함한다. 몇 가지 실시태양에 있어서, 본 발명의 리간드 결합 분자는, 리간드의 생물 활성을 제어할 수 있어, 질환의 발증을 늦추거나, 또는 질환의 진행을 늦어지게 하기 위해서 이용된다.

[0469] 본 발명에 있어서 의약 조성물이란, 통상, 질환의 치료 혹은 예방, 혹은 검사 · 진단을 위한 약제를 말한다.

[0470] 또한, 본 발명에 있어서, 「리간드 결합 분자를 포함하는 의약 조성물」이라는 용어는, 「리간드 결합 분자를 치료 대상으로 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하고, 「질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 리간드 결합 분자의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다. 「리간드 결합 분자를 포함하는 의약 조성물」이라는 용어를, 「질환을 치료하기 위한 리간드 결합 분자의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다.

[0471] 「리간드 결합 분자와 리간드를 포함하는 의약 조성물」이라는 용어는, 「리간드 결합 분자와 리간드를 치료 대상으로 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하고, 「질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 리간드 결합 분자와 리간드의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다. 「리간드 결합 분자와 리간드를 포함하는 의약 조성물」이라는 용어를, 「질환을 치료하기 위한 리간드 결합 분자와 리간드의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다.

[0472] 「융합 단백질을 포함하는 의약 조성물」이라는 용어는, 「융합 단백질을 치료 대상으로 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다 해, 「질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 융합 단백질의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다. 「융합 단백질을 포함하는 의약 조성물」이라는 용어를, 「질환을 치료하기 위한 융합 단백질의 사용」이라고 바꾸어 말하는 것도 가능하다.

[0473] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자를 포함하는 조성물을 개체에 투여할 수 있다. 개체에 투여된 리간드 결합 분자는, 개체 내, 예를 들어, 혈 중, 조직 중 등에서, 개체 내에 원래 존재하고 있는 리간드와 결합하고, 리간드와 결합한 채로 추가로 생체 내에서 운반된다. 표적 조직에 운반된 리간드 결합 분자는, 표적 조직에서 절단되어 리간드에 대한 결합이 감약되어, 표적 조직에서 결합하고 있는 리간드를 릴리스할 수 있다. 릴리스된 리간드는, 표적 조직에서 생물 활성을 발휘하여, 표적 조직에 기인하는 질환을 치료할 수 있다. 리간드 결합 분자가 리간드와 결합하고 있을 때 리간드의 생물 활성을 억제하고, 또한 리간드 결합 분자가 표적 조직 특이적으로 절단되는 실시태양에 있어서는, 운반 시의 리간드의 생물 활성을 발휘시키지 않고, 표적 조직에서 절단되어 비로소 리간드의 생물 활성을 발휘시켜, 질환을 치료할 수 있어, 전신 부작용을 억제할 수 있다.

[0474] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자를 포함하는 조성물과 리간드를 포함하는 조성물을 따로 따로 또는 동시에 개체에 투여할 수 있다. 또한, 리간드 결합 분자와 리간드의 양방을 포함하는 조성물을

개체에 투여하는 것도 할 수 있다. 리간드 결합 분자와 리간드의 양방을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 경우, 당해 조성물 중의 리간드 결합 분자와 리간드는 복합체를 형성하고 있어도 된다. 리간드 결합 분자와 리간드의 양방을 개체에 투여했을 경우, 리간드 결합 분자는, 개체에 투여된 리간드와 결합하고, 리간드를 결합한 채로 생체 내에서 운반된다. 표적 조직에 운반된 리간드 결합 분자는, 표적 조직에서 절단되어 리간드에 대한 결합이 감약되어, 표적 조직에서 결합하고 있는 리간드를 릴리스할 수 있다. 릴리스된 리간드는, 표적 조직에서 생물 활성을 발휘하여, 표적 조직에 기인하는 질환을 치료할 수 있다. 리간드 결합 분자가 리간드와 결합하고 있을 때 리간드의 생물 활성을 억제하고, 또한 리간드 결합 분자가 표적 조직 특이적으로 절단되는 실시태양에 있어서는, 운반 시의 리간드의 생물 활성을 발휘시키지 않고, 표적 조직에서 절단되어 비로소 리간드의 생물 활성을 발휘시켜, 질환을 치료할 수 있어, 전신 부작용을 억제할 수 있다. 개체에 투여된 리간드 결합 분자는, 개체에 투여된 리간드 이외에, 개체 내에 원래 존재하는 리간드와도 결합하는 것도 가능하고, 개체 내에 원래 존재하는 리간드 또는 개체에 투여된 리간드를 결합한 채로 생체 내에서 운반할 수 있다.

[0475] 본 발명의 몇 가지 실시태양에 있어서, 리간드 결합 분자와 리간드를 융합한 융합 단백질을 개체에 투여할 수 있다. 당해 몇 가지 실시태양에 있어서, 융합 단백질 중의 리간드 결합 분자와 리간드는 링커를 개재하여 또는 개재하지 않고 융합 단백질을 형성하고 있지만, 리간드 결합 분자 부분과 리간드 부분 사이의 비공유 결합은 여전히 존재한다. 리간드 결합 분자와 리간드를 융합한 융합 단백질을 개체에 투여했을 경우, 융합 단백질은 생체 내에서 운반되고, 표적 조직에서 융합 단백질 중의 리간드 결합 분자 부분이 절단되는 것에 의해, 리간드 결합 분자 부분의 리간드에 대한 비공유 결합이 감약되고, 리간드 및 리간드 결합 분자의 일부가 융합 단백질로부터 릴리스된다. 릴리스된 리간드 및 리간드 결합 분자의 일부는, 표적 조직에서 리간드의 생물 활성을 발휘하여, 표적 조직에 기인하는 질환을 치료할 수 있다. 리간드 결합 분자가 리간드와 결합하고 있을 때 리간드의 생물 활성을 억제하고, 또한 리간드 결합 분자가 표적 조직 특이적으로 절단되는 실시태양에 있어서는, 운반 시의 융합 단백질 중의 리간드의 생물 활성을 발휘시키지 않고, 표적 조직에서 절단되어 비로소 리간드의 생물 활성을 발휘시켜, 질환을 치료할 수 있어, 전신 부작용을 억제할 수 있다.

[0476] 본 발명의 의약 조성물은, 당업자에게 공지의 방법을 이용하여 제제화될 수 있다. 예를 들어, 물 혹은 그 이외의 약학적으로 허용할 수 있는 액과의 무균성 용액, 또는 현탁액제의 주사제의 형태로 비경구적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 약리학상 허용되는 담체 혹은 매체, 구체적으로는, 멸균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비히클, 방부제, 결합제 등과 적절히 조합하고, 일반적으로 인정된 제약 실시에 요구되는 단위 용량 형태로 혼화하는 것에 의해 제제화될 수 있다. 이들 제제에 있어서의 유효 성분량은, 지시된 범위의 적당한 용량이 얻어지도록 설정된다.

[0477] 주사를 위한 무균 조성물은 주사용 증류수와 같은 비히클을 이용하여 통상의 제제 실시에 따라 처방될 수 있다. 주사용의 수용액으로서는, 예를 들어 생리 식염수, 포도당이나 그 외의 보조약(예를 들어 D-소르비톨, D-만노스, D-만니톨, 염화 나트륨)을 포함하는 등장액을 들 수 있다. 적절한 용해 보조제, 예를 들어 알코올(에탄올 등), 폴리알코올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 비이온성 계면활성제(폴리소르베이트 80(TM), HCO-50 등)가 병용될 수 있다.

[0478] 유성액으로서는 참기름, 대두유를 들 수 있고, 용해 보조제로서 벤조산 벤질 및/또는 벤질알코올도 병용될 수 있다. 또한, 완충제(예를 들어, 인산염 완충액 및 아세트산 나트륨 완충액), 무통화제(예를 들어, 염산 프로카인), 안정제(예를 들어, 벤질알코올 및 페놀), 산화 방지제와 배합될 수 있다. 조제된 주사액은 통상, 적절한 앰플에 충전된다.

[0479] 본 발명의 의약 조성물은, 바람직하게는 비경구 투여에 의해 투여된다. 예를 들어, 주사제형, 경비투여제형, 경폐투여제형, 경피투여형의 조성물이 투여된다. 예를 들어, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등에 의해 전신 또는 국부적으로 투여될 수 있다.

[0480] 투여 방법은, 환자의 연령, 증상에 의해 적절히 선택될 수 있다. 리간드 결합 분자를 함유하는 의약 조성물의 투여량은, 예를 들어, 1회에 대해 체중 1kg당 0.0001mg 내지 1000mg의 범위로 설정될 수 있다. 또는, 예를 들어, 환자당 0.001~100000mg의 투여량이 설정될 수 있지만, 본 발명은 이들 수치에 반드시 제한되는 것은 아니다. 투여량 및 투여 방법은, 환자의 체중, 연령, 증상 등에 따라 변동하지만, 당업자이면 그들의 조건을 고려하여 적당한 투여량 및 투여 방법을 설정하는 것이 가능하다.

[0481] 본 발명은, 절단된 상태에서 리간드로의 결합이 감약되는 리간드 결합 분자, 또는 당해 리간드 결합 분자와 리간드를 융합시킨 융합 단백질을 제조하는 방법에도 관한 것이다. 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 리간드에 결합 가능한 분자 중에, 프로테아제 절단 서열을 도입하는 것을 포함하는 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질의

제조 방법이 제공된다.

[0482] 리간드에 결합 가능한 분자 중에 프로테아제 절단 서열을 도입하는 방법의 예로서, 리간드에 결합 가능한 폴리펩티드의 아미노산 서열 중에 프로테아제 절단 서열을 삽입하는 방법이나, 리간드에 결합 가능한 폴리펩티드의 아미노산 서열의 일부를 프로테아제 절단 서열로 치환하는 방법 등을 들 수 있다.

[0483] 리간드에 결합 가능한 분자를 취득하는 방법의 예로서, 리간드에 결합하는 능력을 갖는 리간드 결합 영역을 취득하는 방법을 들 수 있다. 리간드 결합 영역은, 예를 들어, 공지의 항체의 제작 방법을 이용한 방법에 의해 얻어진다.

[0484] 해당 제작 방법에 의해 얻어진 항체는, 그대로 리간드 결합 영역에 이용해도 되고, 얻어진 항체 중 Fv 영역만을 이용해도 되며, 해당 Fv 영역이 1본쇄(「sc」라고도 칭한다.)로 항원을 인식할 수 있는 경우에는, 해당 1본쇄만을 이용해도 된다. 또한, Fv 영역을 포함하는 Fab 영역을 이용해도 된다.

[0485] 구체적인 항체의 제작 방법은 당업자에게 잘 알려져 있지만, 예를 들어 모노클로날 항체의 경우, 하이브리도마법(Kohler and Milstein, Nature 256:495 (1975)), 재조합 방법(미국 특허 제4,816,567호)에 의해 제조해도 된다. 또한, 파지 항체 라이브러리로부터 단리해도 된다(Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991); Marks et al., J.Mol.Biol. 222:581-597 (1991)). 또한, 단일의 B 세포 클론으로부터 단리해도 된다(N. Biotechnol. 28(5): 253-457 (2011)).

[0486] 인간화 항체는, 재구성(reshaped) 인간 항체라고도 칭해진다. 구체적으로는, 인간 이외의 동물, 예를 들어 마우스 항체의 CDR을 인간 항체에 이식한 인간화 항체 등이 공지이다. 인간화 항체를 얻기 위한 일반적인 유전자 재조합 수법도 알려져 있다. 구체적으로는, 마우스의 항체의 CDR을 인간의 FR에 이식하기 위한 방법으로서, 예를 들어 Overlap Extension PCR이 공지이다.

[0487] 3개의 CDR과 4개의 FR이 연결된 항체 가변 영역을 코딩하는 DNA와 인간 항체 정상 영역을 코딩하는 DNA를 인프레임으로 융합하도록 발현 벡터 중에 삽입하는 것에 의해, 인간화 항체 발현용 벡터를 작성할 수 있다. 해당 편성 벡터를 숙주에 도입하여 재조합 세포를 수립한 후에, 해당 재조합 세포를 배양하여, 해당 인간화 항체를 코딩하는 DNA를 발현시키는 것에 의해, 해당 인간화 항체가 해당 배양 세포의 배양물 중에 산생된다(유럽 특허 출원 공개 제239400호 명세서, 국제 공개 제1996/002576호 참조).

[0488] 필요에 따라, 재구성 인간 항체의 CDR이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록 FR의 아미노산 잔기를 치환할 수도 있다. 예를 들어, 마우스 CDR의 인간 FR로의 이식에 이용한 PCR법을 응용하여, FR에 아미노산 서열의 변이를 도입할 수 있다.

[0489] 인간 항체 유전자의 모든 레퍼터리를 갖는 트랜스제닉 동물(국제 공개 제1993/012227호, 국제 공개 제1992/003918호, 국제 공개 제1994/002602호, 국제 공개 제1994/025585호, 국제 공개 제1996/034096호, 국제 공개 제1996/033735호 참조)을 면역 동물로 하여, DNA 면역에 의해 원하는 인간 항체가 취득될 수 있다.

[0490] 더욱이, 인간 항체 라이브러리를 이용하여, 패닝에 의해 인간 항체를 취득하는 기술도 알려져 있다. 예를 들어, 인간 항체의 Fv 영역이 1본쇄 항체(「scFv」라고도 칭한다.)로서 파지 디스플레이법에 의해 파지의 표면에 발현된다. 항원에 결합하는 scFv를 발현하는 파지가 선택될 수 있다. 선택된 파지의 유전자를 해석하는 것에 의해, 항원에 결합하는 인간 항체의 Fv 영역을 코딩하는 DNA 서열이 결정될 수 있다. 항원에 결합하는 scFv의 DNA 서열을 결정한 후, 당해 Fv 영역 서열을 원하는 인간 항체 C영역의 서열과 인프레임으로 융합시킨 후에 적당한 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해 발현 벡터가 제작될 수 있다. 당해 발현 벡터를 상기에 든 바와 같은 적합한 발현 세포 중에 도입하여, 해당 인간 항체를 코딩하는 유전자를 발현시키는 것에 의해 당해 인간 항체가 취득된다. 이들 방법은 이미 공지이다(국제 공개 제1992/001047호, 국제 공개 제1992/020791호, 국제 공개 제1993/006213호, 국제 공개 제1993/011236호, 국제 공개 제1993/019172호, 국제 공개 제1995/001438호, 국제 공개 제1995/015388호 참조).

[0491] 리간드에 결합 가능한 분자에 프로테아제 절단 서열을 도입한 분자는, 본 발명의 리간드 결합 분자가 된다. 리간드 결합 분자에 대해서, 임의적으로, 당해 프로테아제 절단 서열에 대응하는 프로테아제의 처리에 의해 리간드 결합 분자가 절단되는지를 확인할 수 있다. 예를 들어, 리간드에 결합 가능한 분자에 프로테아제 절단 서열을 도입한 분자를 프로테아제와 접촉시키고, 프로테아제 처리 후 산물의 분자량을 SDS-PAGE 등의 전기 영동법으로 확인하는 것에 의해, 프로테아제 절단 서열이 절단되었는지 여부를 확인할 수 있다.

[0492] 또한, 본 발명은, 절단된 상태에서 리간드로의 결합이 감약되는 리간드 결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티

드, 또는 당해 리간드 결합 분자와 리간드를 융합시킨 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에도 관한 것이다.

[0493] 본 발명에 있어서의 폴리뉴클레오티드는, 통상, 적당한 벡터에 담지(삽입)되어 숙주 세포에 도입된다. 해당 벡터로서는, 삽입한 핵산을 안정되게 보지하는 것이면 특별히 제한되지 않고, 예를 들어 숙주에 대장균을 이용한다면, 클로닝용 벡터로서는 pBluescript 벡터(Stratagene사제) 등이 바람직하지만, 시판되는 여러 가지 벡터를 이용할 수 있다. 본 발명의 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질을 생산하는 목적에 있어서 벡터를 이용하는 경우에는, 특히 발현 벡터가 유용하다. 발현 벡터로서는, 시험관 내, 대장균 내, 배양 세포 내, 생물 개체 내에서 리간드 결합 분자를 발현하는 벡터이면 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 시험관 내 발현이면 pBEST 벡터(프로메가사제), 대장균이면 pET 벡터(Invitrogen사제), 배양 세포이면 pME18S-FL3 벡터(GenBank Accession No. AB009864), 생물 개체이면 pME18S 벡터(Mol Cell Biol. 8:466-472(1988)) 등이 바람직하다. 벡터로의 본 발명의 DNA의 삽입은, 통상적 방법에 의해, 예를 들어, 제한 효소 사이트를 이용한 리가제 반응에 의해 행할 수 있다(Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4-11. 11).

[0494] 상기 숙주 세포로서는 특별히 제한은 없고, 목적에 따라 여러 가지 숙주 세포가 이용된다. 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질을 발현시키기 위한 세포로서는, 예를 들어, 세균 세포(예: 스트렙토코커스, 스타필로코커스, 대장균, 스트렙토미세스, 고초균), 진균류 세포(예: 효모, 아스페르길루스), 곤충 세포(예: 드로소필라 S2, 스포돕테라 SF9), 동물 세포(예: CHO, COS, HeLa, C127, 3T3, BHK, HEK293, Bowes 멜라노마 세포) 및 식물 세포를 예시할 수 있다. 숙주 세포로의 벡터 도입은, 예를 들어, 인산 칼슘 침전법, 전기 펄스 천공법(Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9), 리포펙타민법(GIBCO-BRL사제), 마이크로인젝션법 등의 공지된 방법으로 행하는 것이 가능하다.

[0495] 숙주 세포에 있어서 발현한 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질을 소포체의 내강에, 세포 주변강에, 또는 세포 외의 환경에 분비시키기 위해서, 적당한 분비 시그널을 목적하는 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질에 짜넣을 수 있다. 이들 시그널은 목적하는 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질에 대해서 내인성이어도, 이종 시그널이어도 된다.

[0496] 상기 제조 방법에 있어서의 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질의 회수는, 본 발명의 폴리펩티드가 배지에 분비되는 경우는, 배지를 회수한다. 본 발명의 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질이 세포 내에 산생되는 경우는, 그 세포를 우선 용해하고, 그 후에 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질을 회수한다.

[0497] 재조합 세포 배양물로부터 본 발명의 리간드 결합 분자 또는 융합 단백질을 회수하여 정제하려면, 황산 암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 어피니티 크로마토그래피, 하이드록실 아파타이트 크로마토그래피 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하는 공지된 방법을 이용할 수 있다.

[0498] 본 명세서에 기재된 1 또는 복수의 실시태양을 임의로 조합한 것도, 당업자의 기술 상식에 기초하여 기술적으로 모순되지 않는 한, 본 발명에 포함됨이 당업자에게는 당연하게 이해된다. 또한, 본 명세서에 기재된 1 또는 복수의 실시태양을 임의로 조합한 것을 본 발명으로부터 제외한 발명도, 당업자의 기술 상식에 기초하여 기술적으로 모순되지 않는 한, 본 명세서에 있어서 의도되고, 기재된 발명으로 간주되어야 할 것이다.

[0499] **실시예**

[0500] 이하는, 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 전술한 일반적인 기재에 비추어, 여러 가지의 다른 태양이 실시될 수 있음이 이해될 것이다.

[0501] 실시예 1 기보의 이뮤노사이토카인 및 프로테아제 활성화 사이토카인의 과제

[0502] 암조직에 발현하는 항원을 표적으로 한 이뮤노사이토카인은 일반적으로 타겟팅시키는 IgG나 scFv의 말단에 목적하는 사이토카인을 융합시킴으로써 제작되어 왔다(Expert Opin Investig Drugs. 2009 Jul;18(7):991-1000., Curr Opin Immunol. 2016 Jun;40:96-102.). IL2나 IL12나 TNF를 비롯한 사이토카인은 독성이 강하기 때문에, 이들 사이토카인을 암국소에서 작용시키기 위해서 항체에 의해 암국소에 딜리버리함으로써 부작용을 경감하면서, 효과를 강하게 하는 것이 기대되고 있지만(비특허문헌 4, 5, 6), 이들은 모두 전신 투여에서는 임상에서 충분한 효과를 나타내지 않고, therapeutic window가 좁고, 독성이 강하여 전신 투여를 할 수 없는 등의 과제가 있다. 이의 큰 원인으로서, 이뮤노사이토카인이어도 전신 투여한 사이토카인은 전신에 폭로되어 버리기 때문에, 전신에서 작용하여 독성을 발휘할 수 있거나, 혹은 독성을 회피하기 위해서 극히 낮은 용량으로밖에 투

여할 수 없는 것을 들 수 있다. 또한, 암항원에 결합하는 이뮤노사이토카인은, 종양 중에서 암세포에 내재화되어 소실되어 버리기 때문에, 경우에 따라서는 종양 국소에 사이토카인을 폭로하는 것이 곤란해진다. 암항원에 결합하는 항체에 IL2를 융합한 이뮤노사이토카인과 암항원에 결합하지 않는 항체에 IL2를 융합한 이뮤노사이토카인에서 항종양 효과는 변함 없었다고 하는 보고도 있다(비특허문헌 7).

[0503] 이뮤노사이토카인의 큰 과제인 전신성의 작용을 저감시키는 방법으로서, 사이토카인과 사이토카인 리셉터 사이를 암에서 고발현하는 프로테아제에 의해 절단되는 링커로 결합시킨 분자가 보고되어 있다. 사이토카인은 링커로 결합된 사이토카인 리셉터에 의해 저해되고 있지만, 링커가 프로테아제에 의해 절단되면 사이토카인 리셉터가 유리되어, 사이토카인이 활성체가 된다. 예로서 TNFalpha와 TNFR을 uPA로 절단되는 링커로 결합시킨 분자(비특허문헌 8), IL2와 IL2R을 MMP2로 절단되는 링커로 결합시킨 분자(비특허문헌 9) 등이 보고되어 있다. 그렇지만, 이들 분자는 링커의 절단 전이어도 사이토카인은 생물 활성을 갖고 있고, 링커의 절단에 의해 활성이 약 10배 정도밖에 향상되지 않는다.

[0504] 이 원인으로서, 사이토카인과 사이토카인 리셉터의 친화성이 강하지 않기 때문에, 프로테아제 절단 전이어도 사이토카인이 어느 정도의 활성을 가져 버리는 것, 혹은, 프로테아제로 링커가 절단된 후에도, 사이토카인 리셉터는 사이토카인에 결합할 수 있기 때문에, 사이토카인의 생물 활성을 저해해 버리는 것의 두 가지 점을 들 수 있다.

[0505] IL2R 대신에 항IL2 scFv를 MMP-2로 절단되는 링커를 개재하여 IL2와 결합시킨 분자(비특허문헌 9)가 보고되어 있다. 이 IL2와 항IL2 scFv를 프로테아제 절단 링커를 개재하여 결합시킨 분자도, 사이토카인과 사이토카인 리셉터를 결합시킨 분자와 마찬가지로, 링커 절단 시에 IL2를 유리시키는 것을 고려하면, IL2 친화성이 강하지 않은 항IL2 scFv를 사용하는 것은 당연하다.

[0506] 또한, 이들 보고되어 있는 프로테아제 활성화 사이토카인은 전술한 IgG-IL2 fusion과 달리 Fc 영역을 갖지 않기 때문에 반감기가 짧다고 예상되어, 높은 폭로를 유지하는 것이 어렵다. 프로테아제 절단에 의해 활성화되기 전후의 사이토카인의 약물 동태에 큰 차이가 없어(모두 반감기가 짧다), therapeutic window를 넓히기가 어렵다.

[0507] 실시예 2 케모카인의 암면역 요법에의 응용에 있어서의 과제

[0508] 케모카인(Nature Immunology 9, 949 - 952 (2008))은, G 단백질 공액 수용체를 개재하여 그 작용을 발현하는 염기성 단백질이며, 사이토카인의 일군이다. 수용체를 발현하는 특정한 백혈구에 작용하여, 그 물질의 농도 구배의 방향으로 백혈구를 유주시키는 활성(주화성)을 갖는다(Nat Cell Biol. 2016 Jan;18(1):43-53.). 케모카인은 염증부에서 대량으로 산생되어, 혈관 내로부터 염증 조직 내로의 백혈구의 유주를 초래함이 알려져 있다.

[0509] 케모카인을 제어함으로써, 백혈구의 유주를 컨트롤할 수 있으므로, 암면역 요법으로 활용하는 것이 가능하다고 생각된다. 고형암의 국소에 T 세포나 항원 제시 세포나 M1 매크로파지 등을 유주시킬 수 있으면, 항종양 효과를 일으키는 것이 가능하다고 생각된다. 사이토카인은 전신 투여에 의해서도 작용을 발휘할 수 있지만, 케모카인은 농도 구배에 의해 농도가 높은 조직에 세포를 유주시키기 때문에, 케모카인을 전신 투여해도 기대하는 효과는 얻어지지 않는다. 그 때문에, 케모카인의 전신 투여에 의한 암면역 요법(케모카인 요법)은 현실적이지 않다고 생각된다.

[0510] 실시예 3 프로테아제 절단 서열을 도입한 표적 조직 특이적 리간드를 릴리스 할 수 있는 리간드 결합 분자의 컨셉

[0511] 실시예 1, 2에 나타낸 바와 같이 이미 보고된 사이토카인·케모카인 요법에는 이하의 과제가 있다.

[0512] 1. 이뮤노사이토카인에 있어서는, 항체에 의해 사이토카인을 고형암에 타겟팅했다고 해도, 사이토카인은 전신에서 작용하기 때문에 부작용이 생기거나, 혹은, 부작용을 회피하기 위해 저용량으로밖에 투여할 수 없기 때문에, 종양 중에 높은 폭로를 할 수 없다.

[0513] 2. 사이토카인 리셉터(혹은 항체)와 사이토카인을 프로테아제로 절단할 수 있는 링커로 연결하는 프로테아제에 의해 활성화되는 사이토카인에 있어서는, 사이토카인 활성의 중화가 불충분하여 프로테아제 절단 전이라도 사이토카인이 어느 정도의 활성을 가져 버린다.

[0514] 3. 프로테아제에 의해 활성화되는 사이토카인에 있어서는, 프로테아제로 링커가 절단된 후에도, 사이토카인 리셉터(혹은 항체)가 사이토카인에 결합할 수 있기 때문에, 사이토카인의 생물 활성을 저해시켜 버린다.

[0515] 4. 프로테아제에 의해 활성화되는 사이토카인에 있어서는, 불활성형 사이토카인의 반감기가 짧고, 혈중 체류 시

간이 짧기 때문에, 필요로 하는 투여량이 많다.

[0516] 이 과제를 해결하기 위해서는 이하의 조건을 만족시키는 것이 중요하다고 생각했다.

[0517] 1. 전신에 있어서는, 사이토카인 혹은 케모카인 등의 리간드가 리간드 결합 분자에 의해 충분히 저해되고 있다(생물 활성이 최소화되고 있다)

[0518] 2. 프로테아제에 의한 절단에 의해 리간드의 생물 활성이 회복된다(활성형 리간드가 된다)

[0519] 3. 프로테아제에 의한 절단에 의해 리간드 결합 분자가 리간드 결합 활성을 상실한다

[0520] 4. 프로테아제에 의한 절단을 받기 전의 리간드 결합 분자에 결합한 리간드와 비교하여, 프로테아제에 의한 절단을 받아 활성형이 된 리간드가 짧은 반감기를 갖는다

[0521] 상기 조건을 만족시키는 의약 조성물로서 절단 사이트가 절단되는 것에 의해 리간드로의 결합이 감약되는 분자를 고안했다. 우선, 리간드에 대한 결합 분자를 취득하고, 다음에 결합 분자 중에 절단 사이트를 삽입함으로써 리간드 결합 분자를 제작할 수 있다.

[0522] 실시예 4 프로테아제 절단 서열을 도입한 항리간드 항체의 예

[0523] 도 1, 2, 3에서는 리간드에 결합하는 분자로서 항체를 이용한 분자의 예를 나타내고 있다. 이들 예에서는, 우선 리간드에 대한 중화 항체를 취득한다. 계속해서, 항리간드 중화 항체의 가변 영역(VH 혹은 VL)과 정상 영역(CH1 혹은 CL)의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입한다. 당해 항리간드 항체가 프로테아제 절단 서열 삽입 후에 있어서도 리간드 결합 활성이 보지되고 있음을 확인한다. 리간드가 항리간드 중화 항체에 결합한 상태에서, 프로테아제로 절단하는 것에 의해, 리간드가 해리되는 것을 확인한다. 해리된 리간드가 생물 활성을 발휘하는 것을 확인한다.

[0524] 도 1에 있어서, 리간드의 C말단과 항리간드 항체의 VH의 N말단이 링커를 개재하여 결합되어 있고, VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입되어 있다. 항리간드 항체의 리간드에 대한 친화성이 충분히 강하면, 리간드의 생물 활성은 충분히 저해되고 있다. 이 리간드-항리간드 항체 융합체를 전신 투여해도 리간드는 중화되어 있기 때문에 그 생물 활성을 발휘하는 경우는 없고, 또한 리간드-항리간드 항체 융합체는 Fc 영역을 갖기 때문에 긴 반감기를 갖는다. 전신 투여된 리간드-항리간드 항체 융합체는, 종양 조직에서 고발현하는 프로테아제에 의해 VH와 CH1의 경계 부근의 프로테아제 절단 서열이 절단되면, 리간드-링커-항리간드 항체의 VH 분자가 유리된다. VH 혹은 VL 단독으로는 리간드에 결합할 수 없기 때문에(리간드에 결합하기 위해서는 VH와 VL 양방이 필요), 리간드의 중화는 해제되어 종양 조직에 있어서 생물학적 작용을 발휘하는 것이 가능하다. 또한, 이 릴리스 된 리간드-링커-항리간드 항체의 VH 분자는, Fc 영역을 갖지 않고, 분자량이 작기 때문에, 매우 짧은 반감기를 가져, 신속하게 전신으로부터 소실되기 때문에, 리간드에 의한 전신성의 부작용을 최소화하는 것이 가능하다.

[0525] 도 2에 있어서는, 리간드와 항리간드 항체는 도 1과 같이 링커로 결합되지 않고, VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입된 항리간드 항체와 리간드가 혼합하여 투여된다. 항리간드 항체의 리간드에 대한 친화성이 충분히 강하고, 리간드 농도에 대해서 항리간드 항체가 충분히 있으면, 리간드의 생물 활성은 충분히 저해되고 있다. 이 리간드-항리간드 항체 복합체를 전신 투여해도 리간드는 중화되어 있기 때문에 그 생물 활성을 발휘하는 경우는 없고, 또한 리간드-항리간드 항체 복합체는 Fc 영역을 갖기 때문에 긴 반감기를 갖는다. 전신 투여된 리간드-항리간드 항체 복합체는, 종양 조직에서 고발현하는 프로테아제에 의해 VH와 CH1의 경계 부근의 프로테아제 절단 서열이 절단되면, 항리간드 항체의 VH 분자가 유리된다. VH 혹은 VL 단독으로는 리간드에 결합할 수 없기 때문에(리간드에 결합하기 위해서는 VH와 VL 양방이 필요), 리간드의 중화는 해제되어 종양 조직에 있어서 생물학적 작용을 발휘하는 것이 가능하다. 또한, 이 릴리스된 리간드 분자는, Fc 영역을 갖지 않고, 분자량이 작기 때문에, 매우 짧은 반감기를 가져, 신속하게 전신으로부터 소실되기 때문에, 리간드에 의한 전신성의 부작용을 최소화하는 것이 가능하다.

[0526] 도 3에 있어서, VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입된 항리간드 항체가 전신 투여된다. 투여된 항체는 체내에 원래 존재하는 리간드에 결합하고, 이후는 도 2의 상기 기재와 마찬가지이다.

[0527] 이와 같이 VH와 CH1의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열이 삽입된 항리간드 항체를 이용함으로써, 리간드를 프로테아제가 발현하는 조직에서 선택적으로 릴리스하여, 그 생물학적 작용을 발휘시키는 것이 가능해진다. 리간드가 사이토카인이면, 사이토카인을 프로테아제가 발현하는 조직에서 선택적으로 작용시킬 수 있다. 리간드가 케모카인이면, 프로테아제가 발현하는 조직에서 케모카인이 고농도로 존재하고, 말초혈에서 케모카인 농도가 낮

아지기 때문에, 케모카인 수용체를 발현하는 세포를 프로테아제가 발현하는 조직에 유주시킬 수 있다.

[0528] 실시예 5 CXCL10 릴리스 항체의 제작과 평가

[0529] 5-1. 항CXCL10 중화 항체에의 프로테아제 절단 서열의 도입

[0530] CXCL10은 이펙터 T 세포에 대한 유주 작용을 가지는 케모카인의 하나이다. 인간 CXCL10에 대한 중화 항체인 MabCXCL10(중쇄: EEIVH(서열 번호: 1), 경쇄: EEIVL(서열 번호: 2))의 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 조제하고, FreeStyle 293(Life Technology)을 이용하여 당업자 공지의 방법으로 발현, 정제를 행했다. MabCXCL10에 포함되는 CDR 서열은 이하이다: H-CDR1(NNGMH, 서열 번호: 380), H-CDR2(VIWFDGMNKFYVDSVKG, 서열 번호: 381), H-CDR3(EGDGSGIYYYYGMDV, 서열 번호: 382), L-CDR1(RASQSVSSSYLA, 서열 번호: 383), L-CDR2(GASSRAT, 서열 번호: 384), L-CDR3(QQYGSSPIFT, 서열 번호: 385).

[0531] MabCXCL10과 인간 CXCL10(266-IP-010/CF, R&D Systems)의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가했다. 구체적으로는, CM3 센서 칩(BR100536, GE Healthcare)에 R PROTEIN A(SURE)(28-4018-60, GE Healthcare)를 NHS·EDC를 이용한 아민 커플링법에 의해 고상화하고, 러닝 버퍼로서 20mM ACES, 0.05% Tween20, 200mM NaCl, pH 7.4를 이용하여 항체를 캡처한 상태에서 1.563nM의 인간 CXCL10을 애널라이트로서 흐르게 하여, 37℃에 있어서의 항체의 항원에 대한 결합을 평가했다. 러닝 버퍼만을 애널라이트로 한 블랭크와의 차를 취한 계시적(繼時的)인 결합량을 나타내는 센서그램을 도 4에 나타낸다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작하는 시간을 가로축의 개시점으로 하고 있다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작한 시간에 있어서의 리스폰스를 0으로 했을 때의 각 시간에 있어서의 리스폰스(결합량)가 세로축이다. 도 4의 센서그램에 나타내듯이, MabCXCL10의 인간 CXCL10에 대한 결합이 확인되었다.

[0532] MabCXCL10의 중쇄 혹은 경쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입하는 검토를 행했다. 암 특이적으로 발현하고 있는 유로키나제(uPA) 및 마트립타제(MT-SP1)로 절단되는 것이 보고되고 있는 서열인 펩티드 서열 A(서열 번호: 3)를 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근의 7개소에 삽입한 도 5에 나타내는 중쇄 및 경쇄를 설계했다. 절단 서열 삽입에 수반하는 당쇄 부가가 일어나지 않는 개변체도 설계했다. 중쇄 개변체인 EEIVHA(서열 번호: 4), EEIVHB(서열 번호: 5), EEIVHC(서열 번호: 6), EEIVHD(서열 번호: 7), EEIVHE(서열 번호: 8), EEIVHF(서열 번호: 9), EEIVHG(서열 번호: 10), EEIVHBG(서열 번호: 11), EEIVHCG(서열 번호: 12), EEIVHDG(서열 번호: 13), EEIVHEG(서열 번호: 14), 및 경쇄 개변체인 EEIVLA(서열 번호: 15), EEIVLB(서열 번호: 16), EEIVLC(서열 번호: 17), EEIVLD(서열 번호: 18), EEIVLE(서열 번호: 19), EEIVLF(서열 번호: 20), EEIVLG(서열 번호: 21), EEIVLEG(서열 번호: 22)를 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다.

[0533] 이들 중쇄 개변체와 천연형 경쇄를 조합하여, 혹은, 천연형 중쇄와 경쇄 개변체를 조합하여, 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입한 이하의 IgG1 항체: EEIVHA/EEIVL(중쇄 서열 번호: 4, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHB/EEIVL(중쇄 서열 번호: 5, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHC/EEIVL(중쇄 서열 번호: 6, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHD/EEIVL(중쇄 서열 번호: 7, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHE/EEIVL(중쇄 서열 번호: 8, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHF/EEIVL(중쇄 서열 번호: 9, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHG/EEIVL(중쇄 서열 번호: 10, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHBG/EEIVL(중쇄 서열 번호: 11, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHCG/EEIVL(중쇄 서열 번호: 12, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHDG/EEIVL(중쇄 서열 번호: 13, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHEG/EEIVL(중쇄 서열 번호: 14, 경쇄 서열 번호: 2), 및, 경쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입한 이하의 IgG1 항체: EEIVH/EEIVLA(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 15), EEIVH/EEIVLB(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 16), EEIVH/EEIVLC(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 17), EEIVH/EEIVLD(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 18), EEIVH/EEIVLE(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 19), EEIVH/EEIVLF(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 20), EEIVH/EEIVLG(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 21), EEIVH/EEIVLEG(중쇄 서열 번호: 1, 경쇄 서열 번호: 22)를 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle 293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

[0534] 5-2. 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체의 결합 활성의 평가

[0535] 5-1에서 조제한 항체와 인간 CXCL10(266-IP-010/CF, R&D Systems)의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 도 6에 나타낸다. 구체적으로는, CM3 센서 칩(BR100536, GE Healthcare)에 R PROTEIN A(SURE)(28-4018-60, GE Healthcare)를 NHS·EDC를 이용한 아민 커플링법에 의해 고상화하고, 러닝 버퍼로서 20mM ACES, 0.05% Tween20, 150mM NaCl, pH 7.4를 이용하여 항체를 캡처한 상태에서 3.125, 1.563, 0.781nM의 인간 CXCL10을 애

널라이트로서 흐르게 하여, 25℃에 있어서의 항체의 항원에 대한 결합을 평가했다. 러닝 버퍼만을 애널라이트로 한 블랭크와의 차를 취한 계시적인 결합량을 나타내는 센서그램을 도 6에 나타낸다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작하는 시간을 가로축의 개시점으로 하고 있다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작한 시간에 있어서의 리스폰스를 0으로 했을 때의 각 시간에 있어서의 리스폰스(결합량)가 세로축이다. 도 6의 센서그램에 나타내듯이, 어느 항체도 인간 CXCL10에 결합했다. 즉, 항원에 대한 결합 활성을 상실시키지 않고 항체 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입할 수 있었다.

[0536] 5-3. 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0537] 5-1에서 조제한 항체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여, 프로테아제 20nM, 항체 60 또는 100 μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 프로테아제에 의한 절단을 환원 SDS-PAGE에 의해 평가한 결과를 도 7에 나타낸다. 그 결과, EEIVHA/EEIVL, EEIVHE/EEIVL, EEIVHF/EEIVL, EEIVHG/EEIVL, EEIVHEG/EEIVL, EEIVHBG/EEIVL은, 프로테아제 처리에 의해 25 kDa으로부터 50 kDa의 사이에 새로운 밴드가 생겼다. 더욱이, EEIVH/EEIVLEG, EEIVH/EEIVLF, EEIVH/EEIVLG는, 프로테아제 처리에 의해 25 kDa 이하에 밴드가 생겼다. 따라서, EEIVHA/EEIVL, EEIVHE/EEIVL, EEIVHF/EEIVL, EEIVHG/EEIVL, EEIVHEG/EEIVL, EEIVHBG/EEIVL, EEIVH/EEIVLEG, EEIVH/EEIVLF, EEIVH/EEIVLG에 있어서, 항체가 프로테아제에 의해 절단됨이 확인되었다.

[0538] 5-4. 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체의 프로테아제 절단 서열 근방으로의 가동 링커 서열의 도입

[0539] 5-3에서 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14(MT-SP1) 촉매 도메인(R&D Systems, 3946-SE-010)에 의한 절단을 받지 않았던 EEIVHC/EEIVL의 프로테아제 절단 서열의 근방에, 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 링커를 포함하는 서열을 삽입하는 검토를 행했다. 도 8에 나타내는 5종류의 중쇄를 설계했다. 중쇄 개변체인 EEIVHC002(서열 번호: 23), EEIVHC003(서열 번호: 24), EEIVHC004(서열 번호: 25), EEIVHC005(서열 번호: 26), EEIVHC006(서열 번호: 27)을 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다.

[0540] 이들 중쇄 개변체와 천연형 경쇄를 조합하여, 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 삽입한 이하의 IgG1 항체: EEIVHC002/EEIVL(중쇄 서열 번호: 23, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHC003/EEIVL(중쇄 서열 번호: 24, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHC004/EEIVL(중쇄 서열 번호: 25, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHC005/EEIVL(중쇄 서열 번호: 26, 경쇄 서열 번호: 2), EEIVHC006/EEIVL(중쇄 서열 번호: 27, 경쇄 서열 번호: 2)을 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle 293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

[0541] 5-5. 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체의 결합 활성의 평가

[0542] 5-4에서 조제한 항체와 인간 CXCL10(266-IP-010/CF , R&D Systems)의 상호작용을 Biacore를 이용하여 평가한 결과를 도 9에 나타낸다. 구체적으로는, CM3 센서 칩(BR100536, GE Healthcare)에 R PROTEIN A(SURE)(28-4018-60, GE Healthcare)를 NHS·EDC를 이용한 아민 커플링법에 따라 고상화하고, 러닝 버퍼로서 20mM ACES, 0.05% Tween20, 300mM NaCl, pH 7.4를 이용하여 항체를 캡처한 상태에서 6.25, 3.125, 1.563, 0.781nM의 인간 CXCL10을 애널라이트로서 흐르게 하여, 25℃에 있어서의 항체의 항원에 대한 결합을 평가했다. 러닝 버퍼만을 애널라이트로 한 블랭크와의 차를 취한 계시적인 결합량을 나타내는 센서그램을 도 9에 나타낸다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작하는 시간을 가로축의 개시점으로 하고 있다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작한 시간에 있어서의 리스폰스를 0으로 했을 때의 각 시간에 있어서의 리스폰스(결합량)가 세로축이다. 도 9의 센서그램에 나타내듯이, 어느 항체도 인간 CXCL10에 결합했다. 즉, 항원에 대한 결합 활성을 상실시키지 않고 항체 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 삽입할 수 있었다.

[0543] 5-6. 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0544] 5-5에서 조제한 항체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 인간 유로키나제(uPA)(R&D Systems, 1310-SE-010), 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여 프로테아제 12.5nM, 항체 133 μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 2, 20시간 반응시킨 후에, 프로테아제에 의한 절단을 환원 SDS-PAGE에 의해 평가한 결과를 도 10에 나타낸다. 그 결과, EEIVHC002/EEIVL, EEIVHC003/EEIVL, EEIVHC004/EEIVL, EEIVHC005/EEIVL, EEIVHEC006/EEIVL은, 프로테아제 처리에 의해 25 kDa으로부터 50 kDa의 사이에 새로운 밴드가 생겼다. 따라서, EEIVHC002/EEIVL, EEIVHC003/EEIVL, EEIVHC004/EEIVL, EEIVHC005/EEIVL, EEIVHEC006/EEIVL에 있어서, 항체가 프로테아제에 의해 절단됨이 확인되었

다.

[0545] 이들 결과로부터, EEIVHC/EEIVL과 같이 프로테아제 절단 사이트만을 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 도입했을 경우에는 프로테아제에 의한 절단을 받지 않는 항체여도, 절단 서열 근방에 가동 링커 서열을 도입함으로써 프로테아제에 의한 절단이 가능한 분자를 작성할 수 있음이 나타났다. 따라서, 프로테아제 절단 서열과 가동 링커를 임의로 조합하는 것에 의해서도, 프로테아제에 의한 절단을 받는 항체를 제작 가능함이 나타났다.

[0546] 5-7. CXCL10-항CXCL10 중화 항체의 프로테아제 절단에 의한 리간드의 활성화

[0547] 다음에, 5-5에서 조제한 항체에 결합한 인간 CXCL10가 프로테아제 처리에 의해 유리되는지 여부를 Biacore를 이용하여 평가했다. 구체적으로는, 5-5에서 조제한 항체 EEIVHC006a/EEIVL(중쇄 서열 번호: 33, 경쇄 서열 번호: 2)을 이용하여, 항원 있음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 없음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 있음/프로테아제 없음의 애널라이트를 각각 준비했다. 항원 있음/프로테아제 있음의 애널라이트는, 항체와 인간 CXCL10을 결합시킨 후에 20nM의 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)으로 20시간 처치한 것을 이용했다. 항원 없음/프로테아제 있음의 애널라이트는, 항체만을 20nM의 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)으로 20시간 처치한 것을 이용했다. 항원 있음/프로테아제 없음의 애널라이트는, 항체와 인간 CXCL10을 결합시킨 것을 이용했다. 또한, CXCL10의 결합에 의한 리스폰스인 것을 확인하는 계의 컨트롤로서, CXCL10을 항원만의 애널라이트로서 준비했다. CM5 센서 칩(BR100530, GE Healthcare)에 항CXCL10 항체를 당업자 공지의 방법으로 고상화하고, 러닝 버퍼로서 20mM ACES, 0.05% Tween20, pH 7.4를 이용하여 항원 있음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 없음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 있음/프로테아제 없음의 애널라이트, 항원만 애널라이트의 4종류를 각각 흐르게 하여, 25℃에 있어서의 센서 칩상의 항CXCL10 항체와 인간 CXCL10의 결합을 평가했다.

[0548] 또한, 프로테아제 절단 서열을 가지고 있지 않은 항체 MabCXCL10과 마찬가지의 Fab 영역을 가지는 MabCXCL10a(중쇄: EEIVHa(서열 번호: 65), 경쇄: EEIVL(서열 번호: 2))를 이용하여, 항체 EEIVHC006a/EEIVL과 마찬가지로 항원 있음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 없음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 있음/프로테아제 없음의 애널라이트를 준비했다. 마찬가지로, CM5 센서 칩(BR100530, GE Healthcare)에 항CXCL10 항체를 당업자 공지의 방법으로 고상화하고, 러닝 버퍼로서 20mM ACES, 0.05% Tween20, pH 7.4를 이용하여 항원 있음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 없음/프로테아제 있음의 애널라이트, 항원 있음/프로테아제 없음의 애널라이트, 항원만 애널라이트(CXCL10)의 4종류를 각각 흐르게 하여, 25℃에 있어서의 센서 칩 상의 항CXCL10 항체와 인간 CXCL10의 결합을 평가했다.

[0549] 항CXCL10 항체를 고상화하지 않은 플로 셀과의 차를 취한 계시적인 결합량을 나타내는 센서그램을 도 11에 나타낸다. 애널라이트를 흐르게 하기 시작하는 시간을 세로축의 개시점으로 하고 있다. 세로축은 애널라이트를 흐르게 하기 시작했을 때의 리스폰스를 100으로 했을 때의 각 시간의 리스폰스를 나타낸다. 그 결과, 도 11(A)에 나타내듯이 절단 서열이 삽입되어 있지 않은 MabCXCL10a를 프로테아제 처리해도 CXCL10은 유리되지 않지만, 도 11(B)에 나타내듯이 EEIVHC006a/EEIVL을 프로테아제 처리함으로써 CXCL10이 유리됨이 확인되었다.

[0550] 5-8. 항체 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근의 아미노산 서열의 일부를 프로테아제 절단 서열과 가동 링커의 서열의 일부로 치환한 항CXCL10 중화 항체의 제작과 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0551] MabCXCL10의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근의 아미노산 서열의 일부를 프로테아제 절단 서열과 가동 링커의 서열의 일부로 치환하는 검토를 행했다. 암 특이적으로 발현하고 있는 유로키나제(uPA) 및 마트립타제(MT-SP1)로 절단됨이 보고되어 있는 서열인 펩티드 서열 A(서열 번호: 3)를 중쇄의 일부의 아미노산으로 치환한 도 12에 나타내는 중쇄를 설계했다. 중쇄 개변체인 EESVHA009(서열 번호: 59), EESVHA012(서열 번호: 60)를 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다.

[0552] 이들 중쇄 개변체와 천연형 경쇄를 조합하여, 이하의 IgG1 항체: EESVHA009/EEIVL(중쇄 서열 번호: 59, 경쇄 서열 번호: 2), EESVHA012/EEIVL(중쇄 서열 번호: 60, 경쇄 서열 번호: 2)을 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle 293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

[0553] EESVHA009/EEIVL, EESVHA012/EEIVL이 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 인간 유로키나제(uPA)(R&D Systems, 1310-SE-010), 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여 프로테아제 12.5nM, 항체 100μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 프로테아제에 의한 절단을 환원 SDS-PAGE에 의해 평가한 결과를 도 13에 나타낸다. 그 결과,

EESVHA009/EEIVL, EESVHA012/EEIVL은, 프로테아제 처리에 의해 25 kDa으로부터 50 kDa의 사이에 새로운 밴드가 생겼다. 따라서, EESVHA009/EEIVL, EESVHA012/EEIVL에 있어서, 항체가 프로테아제에 의해 절단됨이 확인되었다.

[0554] 실시예 6 프로테아제 절단에 의해 항원 결합능을 상실시키기 위한 절단 서열 삽입 허용 부위에 관한 고찰

[0555] 인간 IgG1 항체의 중쇄 216번 아스파라긴산의 직전에 프로테아제 절단 서열을 삽입한 항체의 작성 및 인비트로에서의 기능 평가에 관한 보고가 이루어져 있다(국제 공개 WO2004/021861A2). 실험 데이터는 미기재이지만, 이 항체와 항원을 혼합한 후에 대응하는 프로테아제가 포함되는 배지를 처치하면, 항원 항체 복합체로부터 항원이 유리된다고 주장하고 있다.

[0556] 당해 보고에서 프로테아제 절단 서열을 삽입했다고 주장된 인간 IgG1 항체의 중쇄 216번째의 아미노산은, Kabat, E. et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th edition에 기재되어 있는 Kabat 넘버링, EU 넘버링, OU 넘버링의 어느 넘버링 시스템에 있어서도 아스파라긴산은 아니다. 한편으로 다른 문헌을 참조하면, 인간 IgG1 항체의 중쇄 216번 아미노산은 중쇄와 경쇄의 사이에 다이설파이드 결합이 형성되는 시스테인의 직후의 아스파라긴산이라고 생각된다(Nature 344, 667 - 670 (12 April 1990), Kabat, E. et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest 4th edition). 이 216번의 아스파라긴산의 직전에 프로테아제 절단 서열을 삽입했을 경우, 프로테아제에 의한 절단을 받은 항체로부터는 파파인에 의해 항체의 힌지 영역이 절단을 받았을 경우와 마찬가지의 Fab 영역이 형성된다고 생각된다. 파파인에 의한 항체의 힌지 영역의 절단에 의해 항원 결합능이 상실되는 것은 생각하기 어렵다고 일반적으로 인식되고 있기 때문에, 이 216번의 아스파라긴산의 직전에 프로테아제 절단 서열을 삽입한 항체를 대응하는 프로테아제로 절단해도, 항원 결합능이 상실되지는 않는다고 생각된다.

[0557] 가령 Kabat, E. et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th edition에 기재되어 있는 Kabat 넘버링에 있어서의 인간 IgG1 항체의 중쇄 216번째의 아미노산(Kabat 넘버링)의 직전에 프로테아제 절단 서열이 삽입되었을 경우도 검토해 본다. 이 부위는 중쇄와 경쇄의 사이에 다이설파이드 결합이 형성되는 220번째의 시스테인(Kabat 넘버링)보다도 수(數)아미노산 N말단측에 존재한다. 그 때문에, 이 부위에서 일어나는 프로테아제에 의한 중쇄의 절단이 초래하는 영향은, 중쇄와 경쇄의 사이에 형성되는 다이설파이드 결합이 상실되었을 때에 초래하는 영향과 마찬가지라고 상정된다. 과거의 문헌으로부터, 중쇄와 경쇄의 사이의 다이설파이드 결합을 형성할 수 없는 Fab 영역이어도 항원 결합이 상실되는 것은 생각하기 어렵다(MAbs. 2014 Jan-Feb;6(1):204-18.). 그 때문에, Kabat, E. et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th edition에 기재되어 있는 Kabat 넘버링에 있어서의 인간 IgG1 항체의 중쇄 216번째의 아미노산(Kabat 넘버링)의 직전에 프로테아제 절단 서열이 삽입되었을 경우에도, 프로테아제 절단에 의해 항원 결합능이 상실되는 경우는 없다고 생각된다.

[0558] 실시예 7 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체/CXCL10 복합체의 프로테아제 절단에 수반하는 유주 활성 평가

[0559] 실시예 5에서 제작된 프로테아제 절단 서열을 도입한 CXCL10 중화 항체와 CXCL10이 형성하는 복합체가 프로테아제 절단에 의해 CXCL10을 유리시켜, CXCL10이 세포 유주 활성을 발휘하는지를 평가했다.

[0560] CXCL10의 세포 유주 활성은, 마우스 CXCR3(mCXCR3)을 발현하는 Ba/F3 트랜스펙턴트 세포를 제작하고(이하 BaF3/mCXCR3), 이 세포와 HTS Transwell TM-96 Permeable Support with 5.0μm Pore Polycarbonate Membrane(Cat. 3387, Corning)을 이용하여 평가되었다. 애널라이트로서, CXCL10+프로테아제, EEIVHC006a/EEIVL+CXCL10, EEIVHC006a/EEIVL+CXCL10+프로테아제, EEIVHC006a/EEIVL+프로테아제, MabCXCL10+CXCL10+프로테아제의 5종류를 준비했다. 프로테오세이브 SS 1.5mL 마이크로튜브(Cat. MS-4265M, 스미토모 베이클라이트) 중에서 종농도 10μg/mL의 항체(MabCXCL10이나 EEIVHC006a/EEIVL), 종농도 100ng/mL의 hCXCL10(Cat. 300-12, Peprotech), 혹은 항체와 hCXCL10 양방을 넣고 30분간 상온에서 방치하고, 프로테아제 있음의 애널라이트에 대해서는 상기 반응 후에 mouse MT-SP1(mMT-SP1, Cat. 4735-SE-010, R&D Systems)을 종농도 12.5nM이 되도록, 추가로 가했다.

[0561] 각 애널라이트 235μL를 Lower chamber로 옮기고, Upper chamber에 BaF3/mCXCR3 세포를 2.0×10^5cells/well이 되도록 75μL/well로 파종하고, 6시간 반응시켰다. 반응은 5% 탄산 가스, 37℃ 조건하에서 행해졌다. 6시간의 반응 후, Lower chamber 중의 용액 100μL를 플루오레센스 루미네센스 96웰 플레이트(Cat. 3912, Corning)로 옮기고, CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay 용액(Cat. G7571, Promega)을 100μL 가했다. 실

온에서 10분 반응시킨 후, SpectraMax M3 멀티 모드 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices)로 발광치를 측정하여, Lower chamber로의 세포의 유주도를 평가했다. 그 결과를 도 14에 나타낸다.

[0562] CXCL10+프로테아제의 애널라이트와 비교하여, EEIVHC006a/EEIVL+CXCL10의 애널라이트를 첨가했을 경우에는 발광 강도가 감소했다. 발광 강도는 유주된 세포의 양을 반영하므로, EEIVHC006a/EEIVL은 CXCL10과 복합체를 형성하여, CXCL10의 작용을 중화시키고 있음을 알 수 있었다. 한편, EEIVHC006a/EEIVL+CXCL10+프로테아제의 애널라이트를 첨가했을 경우, EEIVHC006a/EEIVL+CXCL10의 애널라이트를 첨가했을 경우와 비교하여 발광 강도가 회복되어, CXCL10+프로테아제의 애널라이트 첨가의 경우와 마찬가지로 세포를 유주시킴이 나타났다. 절단 서열을 갖지 않은 MabCXCL10 항체를 이용한 MabCXCL10+CXCL10+프로테아제의 애널라이트 첨가의 경우, 발광 강도의 회복은 보이지 않았다. 이 결과로부터, EEIVHC006a/EEIVL은 프로테아제에 의한 항체 절단에 수반해, CXCL10의 중화능이 저하됨이 나타났다.

[0563] 실시예 8 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질의 프로테아제 절단에 수반하는 유주 활성 평가

[0564] 8-1 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질의 제작 및 프로테아제 절단 평가

[0565] 인간 CXCL10에 대한 중화 항체인 MabCXCL10_G7(중쇄: G7H-G1T4(서열 번호: 368), 경쇄: G7L-LTO(서열 번호: 369))의 경쇄를 이용하여, 당해 경쇄의 N말단에 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 링커 서열을 개재하여, 프로테아제에 내성이 되도록 변이시킨 인간 CXCL10 변이체 hCXCL10R75A(서열 번호: 370)를 연결시켜, 리간드 융합 경쇄 hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO(서열 번호: 371)을 설계했다. 리간드 융합 경쇄와 MabCXCL10_G7 중쇄의 G7H-G1T4를 조합하여, 융합 단백질: G7H-G1T4/hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO(중쇄 서열 번호: 368, 리간드 융합 경쇄 서열 번호: 371)을 당업자 공지의 방법으로 Expi293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다. MabCXCL10_G7의 CDR 서열은 하기와 같다: H-CDR1(SFSIT, 서열 번호: 374), H-CDR2(EITPMFGIANYAQKFQG, 서열 번호: 375), H-CDR3(DGRFDVSDLLTDKPKVTINYNGMDV, 서열 번호: 376), L-CDR1(SGSSSNIGSNTVN, 서열 번호: 377), L-CDR2(NNDQRPS, 서열 번호: 378), L-CDR3(ASWDDSLNGRV, 서열 번호: 379).

[0566] 이 융합 단백질이 프로테아제에 의해 절단되는지를 검증했다. 프로테아제로서 인간에서 유래하는 유로키나제(human uPA, huPA)(R&D Systems, 1310-SE-010)를 이용했다. 프로테아제에 의한 융합 단백질의 절단은 환원 SDS-PAGE에 의해 평가했다. 융합 단백질 0.1mg/ml에 대해 30nM huPA를 37℃에서 1시간 반응시킨 후, 환원 SDS-PAGE에 의해 융합 단백질의 절단을 평가했다. 그 결과, G7H-G1T4/ hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO은 프로테아제 처리에 의해 절단되지 않았다(도 15).

[0567] 8-2 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질의 프로테아제 절단에 수반하는 유주 활성 평가

[0568] 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체와 CXCL10이 융합된 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질이 프로테아제 절단에 의해 CXCL10을 유리시켜, 세포 유주를 일으키는지를 평가했다.

[0569] 융합 단백질로부터 유리된 hCXCL10R75A의 활성 비교 대상으로서, hCXCL10R75A만의 활성을 나타내는 hCXCL10R75A-His(서열 번호: 373)를 이하의 방법으로 제작·정제했다. 프로테아제에 내성이 되도록 변이시킨 인간 CXCL10 변이체 hCXCL10R75A(서열 번호: 370)의 C말단에 히스티딘 태그를 부가하여, 히스티딘 태그 부가 인간 CXCL10 변이체 hCXCL10R75A-His(서열 번호: 373)를 제작했다. hCXCL10R75A-His(서열 번호: 373)를 당업자 공지의 방법으로 Expi293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 니켈 세파로스를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

[0570] 세포 유주 활성은, 마우스 CXCR3(mCXCR3)을 발현하는 Ba/F3 트랜스펙턴트 세포를 제작하고(이하 BaF3/mCXCR3), 이 세포와 HTS Transwell TM-96 Permeable Support with 5.0μm Pore Polycarbonate Membrane(Cat. 3387, Corning)를 이용하여 평가되었다.

[0571] uPA(+)의 애널라이트로서, 2.0mL 96웰 딥 웰 플레이트(Cat. P-DW-20-C-S, Axygen) 중에서 hCXCL10R75A-His 0.15μg/mL, 프로테아제 절단 서열을 갖지 않는 융합 단백질 G7H-G1T4/hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO 1.5μg/mL에 대해서 리컴비넌트 huPA(Cat. 1310-SE, R&D systems)를 종농도 30nM이 되도록 가하여 준비했다. G7H-G1T4/hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO 1.5μg/mL는 0.15μg/mL 상당량의 hCXCL10R75A를 포함한다. uPA(-)의 애널라이트는, hCXCL10R75A-His 0.15μg/mL, 프로테아제 절단 서열을 갖지 않는 융합 단백질 G7H-G1T4/hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO 1.5μg/mL를 사용했다.

[0572] 분석 대상이 되는 각 용액 각각 235μL를 Lower chamber로 옮기고, Upper chamber에 BaF3/mCXCR3 세포를 2.0×10^5cells/well이 되도록 75μL/well로 파종하고, 6시간 반응시켰다. 반응은 5% 탄산 가스, 37℃ 조건하에서 행해졌다. 6시간의 반응 후, Lower chamber 중의 용액 100μL를 OptiPlate-96(Cat. 6005299, PerkinElmer)으로 옮기고, CellTiter-Glo TM Luminescent Cell Viability Assay 용액(Cat. G7571, Promega)을 100μL 가했다. 실온에서 10분 반응시킨 후, SpectraMax M3 멀티 모드 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices)로 발광치를 측정하여, Lower chamber로의 세포의 유주도를 평가했다. 그 결과를 도 16에 나타낸다. CXCL10R75A-His를 첨가했을 경우와 비교하여, 절단 서열을 가지지 않은 G7H-G1T4/hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO에서는 프로테아제 처리를 행했을 경우에도 발광 강도의 회복이 보이지 않았다.

[0573] 8-3 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질의 구축과 프로테아제 절단에 수반하는 유주 활성 평가

[0574] 8-1에서 구축된 리간드 융합 경쇄 hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LTO(서열 번호: 371)의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 프로테아제 절단 서열을 포함하도록 아미노산 서열을 설계한다. 프로테아제 절단 서열을 도입한 리간드 융합 경쇄와 MabCXCL10_G7 중쇄의 G7H-G1T4를 조합하고, 융합 단백질을 당업자 공지의 방법으로 Expi293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행한다.

[0575] 이들 융합 단백질이 프로테아제에 의해 절단되는지를 검증한다. 프로테아제로서 인간에서 유래하는 유로키나제(human uPA, huPA)(R&D Systems, 1310-SE-010)를 이용한다. 프로테아제에 의한 융합 단백질의 절단은 환원 SDS-PAGE에 의해 평가한다. 융합 단백질 0.1mg/ml에 대해 30nM huPA를 37℃에서 1시간 반응시킨 후, 환원 SDS-PAGE에 의해 융합 단백질의 절단을 평가한다.

[0576] 프로테아제 절단 서열을 도입한 항CXCL10 중화 항체와 CXCL10이 융합된 항CXCL10 중화 항체-CXCL10 융합 단백질이 프로테아제 절단에 의해 CXCL10을 유리시켜, 세포 유주를 일으키는지를 평가한다. 세포 유주 활성은, 마우스 CXCR3(mCXCR3)을 발현하는 Ba/F3 트랜스펙턴트 세포를 제작하고(이하 BaF3/mCXCR3), 이 세포와 HTS Transwell TM-96 Permeable Support with 5.0μm Pore Polycarbonate Membrane(Cat. 3387, Corning)을 이용하여 평가된다.

[0577] uPA(+)의 애널라이트로서, 2.0mL 96웰 딥 웰 플레이트(Cat. P-DW-20-C-S, Axygen) 중에서 8-2에서 조제된 hCXCL10R75A-His 0.15μg/mL, 혹은 프로테아제 절단 서열을 도입한 융합 단백질 1.5μg/mL에 대해서 리컴비넌트 huPA(Cat. 1310-SE, R&D systems)를 종농도 30nM이 되도록 가하여 준비한다. 프로테아제 절단 서열을 갖는 융합 단백질 1.5μg/mL는 0.15μg/mL 상당량의 hCXCL10R75A를 포함한다. uPA(-)의 애널라이트는, hCXCL10R75A-His 0.15μg/mL, 또는 프로테아제 절단 서열을 갖는 융합 단백질 1.5μg/mL를 사용한다.

[0578] 분석 대상이 되는 각 용액 각각 235μL를 Lower chamber로 옮기고, Upper chamber에 BaF3/mCXCR3 세포를 2.0×10^5cells/well이 되도록 75μL/well로 파종하고, 6시간 반응시킨다. 반응은 5% 탄산 가스, 37℃ 조건하에서 행해진다. 6시간의 반응 후, Lower chamber 중의 용액 100μL를 OptiPlate-96(Cat. 6005299, PerkinElmer)으로 옮기고, CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay 용액(Cat. G7571, Promega)을 100μL 가한다. 실온에서 10분 반응시킨 후, SpectraMax M3 멀티 모드 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices)로 발광치를 측정하여, Lower chamber로의 세포의 유주도를 평가한다. 발광 강도로 유주 활성의 평가가 가능하다.

[0579] 실시예 9 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체의 제작과 프로테아제 절단에 수반하는 IL-12 활성화의 평가

[0580] 9-1. 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체의 제작

[0581] IL-12는 면역 활성화 작용을 가지는 사이토카인의 하나이다. IL-12는 면역 세포를 활성화시킴으로써 항종양 효과를 발휘하지만, 동시에 전신의 폭로에 의해 중독(重篤)한 부작용을 일으킴도 보고되어 있다(Nat Immunol. 2012 Jul 19;13(8):722-8.).

[0582] 인간 IL-12에 대한 중화 항체인 Ustekinumab와 동일한 가변 영역을 갖는 항IL12 항체의 중쇄(UstkH-G1T4, 중쇄 서열 번호: 144)의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에, 유로키나제(uPA) 및 마트립타제(MT-SP1)로 절단되는 것이 보고되어 있는 펩티드 서열 A(서열 번호: 3) 및 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 가동 링커를 포함하는 서열을 삽입하여, Ustekinumab의 중쇄의 개변체 UstkH-G1T4CYTM1inP1(서열 번호: 146)을 설계하고,

Ustekinumab의 경쇄(UstkL-kT0, 서열 번호: 145)와 조합하여, Ustekinumab의 개변체인 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0(중쇄 서열 번호: 146, 경쇄 서열 번호: 145)을 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다. 이 Ustekinumab의 개변체 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0을 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle 293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다. 본 실시예 중의 항IL12 항체 및 그 개변체에 포함되는 CDR 서열은 하기와 같다: H-CDR1(TYWLG, 서열 번호: 386), H-CDR2(IMSPVDSDIRYSPSFQG, 서열 번호: 387), H-CDR3(RRPGQGYFDF, 서열 번호: 388), L-CDR1(RASQGISSWLA, 서열 번호: 389), L-CDR2(AASSLQS, 서열 번호: 390), L-CDR3(QQYNIYPYT, 서열 번호: 391).

[0583] 9-2. 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체의 프로테아제 절단

[0584] 상기 9-1에서 조제된 항체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 인간에서 유래하는 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(human MT-SP1, hMT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010), 마우스에서 유래하는 리컴비넌트 마우스 마트립타제/ST14 촉매 도메인(mouse MT-SP1, mMT-SP1)(R&D Systems, 4735-SE-010), 및 인간에서 유래하는 유로키나제(human uPA, huPA)(R&D Systems, 1310-SE-010)를 이용했다. 프로테아제 처리는, Ustekinumab(UstkH-G1T4/UstkL-kT0), 또는 Ustekinumab의 개변체 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0에 대해서 hMT-SP1, mMT-SP1, 혹은 huPA를 최종 농도 10.1, 16.9, 9.17μM이 되도록 각각 가하고 37℃에서 하룻밤 반응시킴으로써 행했다.

[0585] 9-3. 절단된 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체의 절단의 확인과 IL-12 활성화의 평가

[0586] 프로테아제에 의한 항체의 절단은 환원 SDS-PAGE에 의해 평가했다. 그 결과, UstkH-G1T4/UstkL-kT0은 각 프로테아제에 의한 절단을 받지 않았는 데 반해, 프로테아제 절단 서열 및 가동 링커를 삽입한 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0은 각 프로테아제 처리에 의해 25 kDa으로부터 50 kDa의 사이에 새로운 밴드가 생겼다(도 17). 따라서, 프로테아제 절단 서열과 가동 링커 서열을 도입한 항IL-12 중화 항체(UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0)가 프로테아제에 의해 절단됨이 확인되었다.

[0587] 다음에, 프로테아제에 의해 항체가 절단되었을 때, IL-12가 항체와의 복합체로부터 유리되어 생리 활성을 발휘하는지에 대해서 평가했다. IL-12의 생리 활성을 NK92 인간 세포주의 IFN-γ(인터페론 감마, IFN-g라고도 기재한다) 산생에 기초하여 평가했다. 96웰 세포 배양 플레이트에 NK92 세포를 1×10^5cells/well로 파종했다. 10ng/mL의 IL-12로 프로테아제 처리를 행한 항체(UstkH-G1T4/ UstkL-kT0 또는 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0, 각각 20, 4, 0.8, 0.16, 0.032, 0.0054, 0.0013μg/mL의 각 농도)를 첨가하고, 48시간 후의 IFN-γ 산생량을 ELISA로 측정했다. 항체의 IL12 활성에 대한 영향을 평가하기 위해서, 항체를 첨가하지 않고서, 프로테아제 처리 완료된 IL12만을 첨가한 실험(No Ab)도 행해졌다. 도 18은 인터페론 감마의 농도를 측정한 결과이다. 각종 프로테아제로 처리한 UstkH-G1T4/UstkL-kT0(프로테아제 절단 서열을 가지지 않음)은 IL-12에 의한 인터페론 감마의 산생을 억제하여(중화라고 한다), 항체가 0.8μg/mL인 경우에 IL-12를 넣지 않았던 경우(No IL-12)와 동일한 정도가 되었다. 한편, 각종 프로테아제로 처리한 UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0(프로테아제 절단 서열을 포함한다)은 어느 항체 농도에 있어서도, 프로테아제 절단 서열을 가지지 않는 UstkH-G1T4/UstkL-kT0을 첨가했을 경우에 비해 인터페론 감마가 산생되고 있었다. 이 결과로부터, UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0은 프로테아제에 의한 절단에 수반하여 IL-12에 대한 중화능이 감약됨으로써, IL-12를 세포에 작용시킴이 확인되었다.

[0588] 실시예 10 항인간 CXCL10 중화 항체에 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체의 평가

[0589] 10-1. 항인간 CXCL10 중화 항체에의 프로테아제 절단 서열의 도입

[0590] CXCL10을 중화하는 항체인 MabCXCL10(중쇄: EEIVH(서열 번호: 1), 경쇄: EEIVL(서열 번호: 2))과 MabCXCL10_G7(중쇄: G7H-G1T4(서열 번호: 368), 경쇄: G7L-LT0(서열 번호: 369))의 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 조제하고, FreeStyle293 세포(Invitrogen) 혹은 Expi293 세포(Life technologies)를 이용하여 당업자 공지의 방법으로 발현, 정제를 행했다.

[0591] MabCXCL10 혹은 MabCXCL10_G7의 중쇄의 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에, 서열 번호: 345로 나타내는 절단 서열을 각각 삽입하여, MabCXCL10 개변 중쇄 EldHA0003-G1T4(서열 번호: 356)와 MabCXCL10_G7 개변 중쇄 G7H.12aa-G1T4(서열 번호: 367)를 제작했다.

[0592] 상기 2종류의 개변 중쇄와 경쇄를 조합하여, MabCXCL10 개변체 EldHA0003(중쇄 서열 번호: 356, 경쇄 서열

번호: 2) 및 MabCXCL10_G7 개변체 G7H.12aa(중쇄 서열 번호: 367, 경쇄 서열 번호: 369)를 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle293 세포(Invitrogen) 혹은 Expi293 세포(Life technologies)를 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

[0593] 10-2. 프로테아제 절단 서열을 중쇄 영역에 도입한 항인간 CXCL10 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0594] 10-1에서 조제한 항체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(human MT-SP1, hMT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여 프로테아제 10nM, 항체 50μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 환원 SDS-PAGE에 제공했다. 결과는 도 19A, 19B에 나타낸다. MabCXCL10 개변체 EldHA0003과 MabCXCL10_G7 개변체 G7H.12aa 모두, hMT-SP1 처리에 의해 37 kDa 부근에 새로운 밴드가 생겼다. 즉, 서열 번호: 345로 나타내는 프로테아제 절단 서열은 hMT-SP1에 의해 절단됨이 확인되었다. 또한, 유사한 방법으로, 서열 번호: 345로 나타내는 프로테아제 절단 서열은 human uPA, mouse uPA에도 절단됨이 확인되었다.

[0595] 실시예 11 다양한 프로테아제의 절단 서열이 도입된 폴리펩티드의 제작과 평가

[0596] 11-1 다양한 프로테아제의 인식 서열이 도입된 폴리펩티드의 제작

[0597] 인간 IL6R에 대한 중화 항체인 MRA(중쇄: MRAH-G1T4(서열 번호: 147), 경쇄: MRAL-k0(서열 번호: 148))의 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 조제했다. MRA의 CDR 서열은 이하이다: H-CDR1(SDHAWS, 서열 번호: 398), H-CDR2(YISYSGITTYNPSLKS, 서열 번호: 399), H-CDR3(SLARTTAMDY, 서열 번호: 400), L-CDR1(RASQDISSYLN, 서열 번호: 401), L-CDR2(YTSRLHS, 서열 번호: 402), L-CDR3(QQGNTLPYT, 서열 번호: 403).

[0598] MMP-2, MMP-7, MMP-9로 절단됨이 알려져 있는 펩티드 서열 및 그들 서열의 근방에 글리신-세린 폴리머로 이루어지는 가동 링커를 포함하는 펩티드 서열을 표 4에 나타낸다.

표 1

[0599]

프로테아제	삽입 서열	서열 번호
MMP-2 MMP-9	PLGLAG	34
MMP-2	GAGIPVSLRSGAG	70
MMP-2	GPLGIAGQ	71
MMP-2	GGPLGMLSQS	72
MMP-2	PLGLWA	73
MMP-7	VPLSLTMG	35
MMP-7	GAGVPLSLTMGAG	75
MMP-9	GAGVPLSLYSGAG	76
MMP-2 MMP-9	GGGGSPLGLAGGGGGS	149
MMP-2	GGGGSGPLGIAGQGGGGS	150
MMP-2	GGGGSPLGLWAGGGGS	151
MMP-9	GGGGSGAGVPLSLYSGAGGGGGS	152

[0600] 이들 삽입 서열을 MRA 항체의 중쇄 가변 영역과 정상 영역의 경계 부근에 삽입한 개변 중쇄 MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEIVHG4SMP2MP9G4SG1T4(서열 번호: 153), MEIVHG4SMP2.2G4S-MEIVHG4SMP2.2G4SG1T4(서열 번호: 154), MEIVHG4SMP2.4G4S-MEIVHG4SMP2.4G4SG1T4(서열 번호: 155), MEIVHG4SMP9G4S-MEIVHG4SMP9G4SG1T4(서열 번호: 156), MEIVHMP2.1-MEIVHMP2.1G1T4(서열 번호: 157), MEIVHMP2.3-MEIVHMP2.3G1T4(서열 번호: 158), MEIVHMP7.2-MEIVHMP7.2G1T4(중쇄 서열 번호: 159)를 설계하고, 이들 개변 중쇄를 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다.

[0601] 이들 개변 중쇄와 MRA 경쇄를 조합하여, 표 5에 나타내는 MRA 개변체를 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle293 세포(Invitrogen) 혹은 Expi293 세포(Life technologies)를 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

표 2

MRA 개변체

프로테아제	항체명	중쇄 서열 번호	경쇄 서열 번호
MMP-2	MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEICHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0	153	148
MMP-2	MEIVHG4SMP2.2G4S-MEICHG4SMP2.2G4SG1T4/MRAL-k0	154	148
MMP-2	MEIVHG4SMP2.4G4S-MEICHG4SMP2.4G4SG1T4/MRAL-k0	155	148
MMP-9	MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEICHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0	153	148
MMP-9	MEIVHG4SMP9G4S-MEICHG4SMP9G4SG1T4/MRAL-k0	156	148
MMP-2	MEIVHMP2.1-MEIVHMP2.1G1T4/MRAL-k0	157	148
MMP-2	MEIVHMP2.3-MEIVHMP2.3G1T4/MRAL-k0	158	148
MMP-7	MEIVHMP7.2-MEIVHMP7.2G1T4/MRAL-k0	159	148

[0602]

[0603] 11-2. 다양한 프로테아제의 인식 서열이 도입된 폴리펩티드의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0604] 11-1에서 조제한 MRA 개변체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 리컴비넌트 인간 MMP-2(R&D Systems, 902-MP-010), 리컴비넌트 인간 MMP-7(R&D Systems, 907-MP-010), 리컴비넌트 인간 MMP-9(R&D Systems, 911-MP-010)를 이용했다. 한편, 프로테아제는 1mM p-aminophenylmercuric acetate(APMA; abcam, ab112146)와 혼합하고 37℃에서 각각 1, 24시간 활성화시키고 나서 사용했다. 프로테아제 50nM, 100nM, 또는 500nM, 항체 50μg/mL, assay buffer(MMP Activity Assay Kit(Fluorometric-Green)(ab112146), Component C: Assay Buffer)로 실시했다.)) 또는 20mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, pH 7.2(이하, Tris), 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 프로테아제에 의한 절단을 환원 SDS-PAGE에 의해 평가한 결과를 도 20A, 20B, 도 21에 나타낸다. MRA 개변체 항체는, 각각 표 5에 나타내는 프로테아제와 반응시키고 있다. MMP-2에서는 MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEIVHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0, MEIVHG4SMP2.2G4S-MEIVHG4SMP2.2G4SG1T4/MRAL-k0, MEIVHG4SMP2.4G4S-MEIVHG4SMP2.4G4SG1T4/MRAL-k0, MEIVHMP2.1-MEIVHMP2.1G1T4/MRAL-k0, MEIVHMP2.3-MEIVHMP2.3G1T4/MRAL-k0의 절단이, MMP-7에서는 MEIVHMP7.2-MEIVHMP7.2G1T4/MRAL-k0의 절단이, MMP-9에서는 MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEIVHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0, MEIVHG4SMP9G4S-MEIVHG4SMP9G4SG1T4/MRAL-k0의 절단이 관찰되었다.

[0605] 실시예 12 중쇄의 다양한 위치에 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체의 평가

[0606] 12-1 중쇄의 다양한 위치에 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체의 제작

[0607] 유로키나제(uPA) 및 마트립타제(MT-SP1)로 절단됨이 보고되어 있는 펩티드 서열 B(서열 번호: 160)를 MRA 중쇄 가변 영역(MRAH, 서열 번호: 161) 내의 상이한 위치에 각각 삽입하여, 표 6에서 나타내는 MRA 중쇄 가변 영역의 개변체를 제작했다. 이들 MRA 중쇄 가변 영역의 개변체를 각각 MRA 중쇄 정상 영역(G1T4, 서열 번호: 162)과 연결시켜 MRA 중쇄 개변체를 제작하고, 대응하는 유전자 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다. 또한, 펩티드 서열 B(서열 번호: 160)를 MRA 중쇄 정상 영역(G1T4, 서열 번호: 162) 내의 상이한 위치에 각각 삽입하여, 표 7에 나타내는 MRA 중쇄 정상 영역의 개변체를 제작했다. 이들 MRA 중쇄 정상 영역의 개변체를 각각 MRA 중쇄 가변 영역(MRAH, 서열 번호: 161)과 연결시켜 MRA 중쇄 개변체를 제작하고, 대응하는 유전자를 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다. 제작된 MRA 중쇄 가변 영역의 개변체 및 MRA 중쇄 정상 영역의 개변체에 있어서의 프로테아제 절단 서열 삽입 위치도 표 6, 7에 나타낸다. 표 6에 있어서의 삽입 개소란, 항체 중쇄 가변 영역 중에 기재된 포지션(Kabat 넘버링)의 정상 영역측 인근을 가리키고, 표 7에 있어서의 삽입 개소란, 항체 중쇄 정상 영역 중의 기재 포지션(EU 넘버링)의 가변 영역측 인근을 가리킨다.

표 3

MRA 중쇄 가변 영역의 개변체 및 프로테아제 절단 서열 삽입 위치

MRA 중쇄 가변 영역의 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 위치 (Kabat 넘버링)	서열 번호
MRAVH007.12aa	7 번	163
MRAVH008.12aa	8 번	164
MRAVH009.12aa	9 번	165
MRAVH010.12aa	10 번	166
MRAVH011.12aa	11 번	167
MRAVH012.12aa	12 번	168
MRAVH013.12aa	13 번	169
MRAVH014.12aa	14 번	170
MRAVH015.12aa	15 번	171
MRAVH041.12aa	40 번	172
MRAVH042.12aa	41 번	173
MRAVH043.12aa	42 번	174
MRAVH044.12aa	43 번	175
MRAVH045.12aa	44 번	176
MRAVH046.12aa	45 번	177
MRAVH056.12aa	55 번	178
MRAVH057.12aa	56 번	179
MRAVH058.12aa	57 번	180
MRAVH059.12aa	58 번	181
MRAVH060.12aa	59 번	182
MRAVH061.12aa	60 번	183
MRAVH062.12aa	61 번	184
MRAVH063.12aa	62 번	185
MRAVH064.12aa	63 번	186
MRAVH065.12aa	64 번	187
MRAVH066.12aa	65 번	188
MRAVH067.12aa	66 번	189
MRAVH068.12aa	67 번	190
MRAVH069.12aa	68 번	191
MRAVH074.12aa	73 번	192
MRAVH075.12aa	74 번	193
MRAVH076.12aa	75 번	194

[0608]

MRAVH077.12aa	76 번	195
MRAVH078.12aa	77 번	196
MRAVH087.12aa	83 번	197
MRAVH088.12aa	84 번	198
MRAVH089.12aa	85 번	199
MRAVH099.12aa	95 번	200
MRAVH100.12aa	96 번	201
MRAVH101.12aa	97 번	202
MRAVH102.12aa	98 번	203
MRAVH109.12aa	103 번	204
MRAVH110.12aa	104 번	205
MRAVH111.12aa	105 번	206
MRAVH112.12aa	106 번	207
MRAVH113.12aa	107 번	208
MRAVH114.12aa	108 번	209
MRAVH115.12aa	109 번	210
MRAVH116.12aa	110 번	211
MRAVH117.12aa	111 번	212
MRAVH118.12aa	112 번	213
MRAVH119.12aa	113 번	214

[0609]

표 4

MRA 중쇄 정상 영역의 개변체 및 프로테아제 절단 서열 삽입 위치

MRA 중쇄 정상 영역의 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 위치 (EU 넘버링)	서열 번호
G1T4.118.12aa	119 번	215
G1T4.119.12aa	120 번	216
G1T4.120.12aa	121 번	217
G1T4.121.12aa	122 번	218
G1T4.122.12aa	123 번	219
G1T4.123.12aa	124 번	220
G1T4.124.12aa	125 번	221
G1T4.129.12aa	130 번	222
G1T4.130.12aa	131 번	223
G1T4.131.12aa	132 번	224
G1T4.132.12aa	133 번	225
G1T4.134.12aa	135 번	226
G1T4.135.12aa	136 번	227
G1T4.137.12aa	138 번	228
G1T4.139.12aa	140 번	229

[0610]

[0611] 상기에서 제작한 MRA 중쇄 개변체와 MRA 경쇄를 조합하여, 표 8에 나타내는 MRA 개변체를 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle293 세포(Invitrogen) 혹은 Expi293 세포(Life technologies)를 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

표 5

MRA 개변체

항체명	중쇄 서열 번호	경쇄 서열 번호
MRAVH007.12aa-G1T4/MRAL-k0	404	148
MRAVH008.12aa-G1T4/MRAL-k0	405	148
MRAVH009.12aa-G1T4/MRAL-k0	406	148
MRAVH010.12aa-G1T4/MRAL-k0	407	148
MRAVH011.12aa-G1T4/MRAL-k0	408	148
MRAVH012.12aa-G1T4/MRAL-k0	409	148
MRAVH013.12aa-G1T4/MRAL-k0	410	148
MRAVH014.12aa-G1T4/MRAL-k0	411	148
MRAVH015.12aa-G1T4/MRAL-k0	412	148
MRAVH041.12aa-G1T4/MRAL-k0	413	148
MRAVH042.12aa-G1T4/MRAL-k0	414	148
MRAVH043.12aa-G1T4/MRAL-k0	415	148
MRAVH044.12aa-G1T4/MRAL-k0	416	148
MRAVH045.12aa-G1T4/MRAL-k0	417	148
MRAVH046.12aa-G1T4/MRAL-k0	418	148
MRAVH056.12aa-G1T4/MRAL-k0	419	148
MRAVH057.12aa-G1T4/MRAL-k0	420	148
MRAVH058.12aa-G1T4/MRAL-k0	421	148
MRAVH059.12aa-G1T4/MRAL-k0	422	148
MRAVH060.12aa-G1T4/MRAL-k0	423	148
MRAVH061.12aa-G1T4/MRAL-k0	424	148
MRAVH062.12aa-G1T4/MRAL-k0	425	148
MRAVH063.12aa-G1T4/MRAL-k0	426	148
MRAVH064.12aa-G1T4/MRAL-k0	427	148
MRAVH065.12aa-G1T4/MRAL-k0	428	148
MRAVH066.12aa-G1T4/MRAL-k0	429	148
MRAVH067.12aa-G1T4/MRAL-k0	430	148
MRAVH068.12aa-G1T4/MRAL-k0	431	148
MRAVH069.12aa-G1T4/MRAL-k0	432	148
MRAVH074.12aa-G1T4/MRAL-k0	433	148
MRAVH075.12aa-G1T4/MRAL-k0	434	148
MRAVH076.12aa-G1T4/MRAL-k0	435	148
MRAVH077.12aa-G1T4/MRAL-k0	436	148

[0612]

MRAVH078.12aa-G1T4/MRAL-k0	437	148
MRAVH087.12aa-G1T4/MRAL-k0	438	148
MRAVH088.12aa-G1T4/MRAL-k0	439	148
MRAVH089.12aa-G1T4/MRAL-k0	440	148
MRAVH099.12aa-G1T4/MRAL-k0	441	148
MRAVH100.12aa-G1T4/MRAL-k0	442	148
MRAVH101.12aa-G1T4/MRAL-k0	443	148
MRAVH102.12aa-G1T4/MRAL-k0	444	148
MRAVH109.12aa-G1T4/MRAL-k0	445	148
MRAVH110.12aa-G1T4/MRAL-k0	446	148
MRAVH111.12aa-G1T4/MRAL-k0	447	148
MRAVH112.12aa-G1T4/MRAL-k0	448	148
MRAVH113.12aa-G1T4/MRAL-k0	449	148
MRAVH114.12aa-G1T4/MRAL-k0	450	148
MRAVH115.12aa-G1T4/MRAL-k0	451	148
MRAVH116.12aa-G1T4/MRAL-k0	452	148
MRAVH117.12aa-G1T4/MRAL-k0	453	148
MRAVH118.12aa-G1T4/MRAL-k0	454	148
MRAVH119.12aa-G1T4/MRAL-k0	455	148
MRAH-G1T4.118.12aa/MRAL-k0	456	148
MRAH-G1T4.119.12aa/MRAL-k0	457	148
MRAH-G1T4.120.12aa/MRAL-k0	458	148
MRAH-G1T4.121.12aa/MRAL-k0	459	148
MRAH-G1T4.122.12aa/MRAL-k0	460	148
MRAH-G1T4.123.12aa/MRAL-k0	461	148
MRAH-G1T4.124.12aa/MRAL-k0	462	148
MRAH-G1T4.129.12aa/MRAL-k0	463	148
MRAH-G1T4.130.12aa/MRAL-k0	464	148
MRAH-G1T4.131.12aa/MRAL-k0	465	148
MRAH-G1T4.132.12aa/MRAL-k0	466	148
MRAH-G1T4.134.12aa/MRAL-k0	467	148
MRAH-G1T4.135.12aa/MRAL-k0	468	148
MRAH-G1T4.137.12aa/MRAL-k0	469	148
MRAH-G1T4.139.12aa/MRAL-k0	470	148

[0613]

[0614] 12-2. 프로테아제 절단 서열을 항체 중쇄에 도입한 항인간 IL6R 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0615] 12-1에서 조제한 MRA 개변체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(human MT-SP1, hMT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여 프로테아제 10nM, 항체 50μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 환원 SDS-PAGE에 제공했다. 결과는 도 22A, 22B, 22C, 22D, 22E, 22F, 22G, 22H, 22I, 도 23A, 23B, 23C에 나타낸다. 프로테아제 처리 후의 MRA 개변체는, 중쇄가 절단되어 프로테아제 처리를 받고 있지 않은 MRA 개변체의 중쇄(도중의 MT-SP1(-) lane의 50 kDa 부근에 출현하는 밴드)와 비교하여, 보다 분자량이 작은 위치에 중쇄 밴드가 출현하고 있다. 이 결과로부터, 12-1에서 조제한 MRA 개변체는, hMT-SP1에 의해 절단됨이 확인되었다.

[0616] 실시예 13 경쇄의 다양한 위치에 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체의 평가

[0617] 13-1 경쇄의 다양한 위치에 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체의 제작

[0618] 유로키나제(uPA) 및 마트립타제(MT-SP1)로 절단됨이 보고되어 있는 펩티드 서열 B(서열 번호: 160)를 MRA 경쇄 가변 영역(MRAL, 서열 번호: 230) 내의 상이한 위치에 각각 삽입하여, 표 9로 가리키는 MRA경쇄 가변 영역의 개변체를 제작했다. 이들 MRA 경쇄 가변 영역의 개변체를 각각 MRA 경쇄 정상 영역(k0, 서열 번호: 231)과 연결시켜 MRA 경쇄 개변체를 제작하고, 대응하는 유전자 코딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다. 또한, 펩티드 서열 B(서열 번호: 160)를 MRA 경쇄 정상 영역(k0, 서열 번호: 231) 내의 상이한 위치에 각각 삽입하여, 표 10에 나타내는 MRA 경쇄 정상 영역의 개변체를 제작했다. 이들 MRA 경쇄 정상 영역의 개변체를 각각 MRA 경쇄 가변 영역(MRAL, 서열 번호: 230)과 연결시켜 MRA 경쇄 개변체를 제작하고, 대응하는 유전자를 코

딩하는 발현 벡터를 당업자 공지의 방법으로 제작했다. 제작된 MRA 경쇄 가변 영역의 개변체 및 MRA 경쇄 정상 영역의 개변체에 있어서의 프로테아제 절단 서열 삽입 위치도 표 9, 10에 나타낸다. 표 9에 있어서의 삽입 개소란, 항체 경쇄 가변 영역 중의 기재 아미노산(Kabat 넘버링)의 정상 영역측 인근을 가리키고, 표 10에 있어서의 삽입 개소란, 항체 경쇄 정상 영역 중의 기재 아미노산(EU 넘버링)의 가변 영역측 인근을 가리킨다.

표 6

MRA 경쇄 가변 영역의 개변체 및 프로테아제 절단 서열 삽입 위치

[0619]

MRA 경쇄 가변 영역의 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 위치 (Kabat 넘버링)	서열 번호
MRAVL007.12aa	7 번	232
MRAVL008.12aa	8 번	233
MRAVL009.12aa	9 번	234
MRAVL010.12aa	10 번	235
MRAVL011.12aa	11 번	236
MRAVL012.12aa	12 번	237
MRAVL013.12aa	13 번	238
MRAVL014.12aa	14 번	239
MRAVL015.12aa	15 번	240
MRAVL016.12aa	16 번	241
MRAVL017.12aa	17 번	242
MRAVL018.12aa	18 번	243
MRAVL039.12aa	39 번	244
MRAVL040.12aa	40 번	245
MRAVL041.12aa	41 번	246
MRAVL042.12aa	42 번	247
MRAVL043.12aa	43 번	248
MRAVL044.12aa	44 번	249
MRAVL045.12aa	45 번	250
MRAVL049.12aa	49 번	251
MRAVL050.12aa	50 번	252
MRAVL051.12aa	51 번	253
MRAVL052.12aa	52 번	254
MRAVL053.12aa	53 번	255
MRAVL054.12aa	54 번	256
MRAVL055.12aa	55 번	257
MRAVL056.12aa	56 번	258
MRAVL057.12aa	57 번	259
MRAVL058.12aa	58 번	260
MRAVL059.12aa	59 번	261
MRAVL060.12aa	60 번	262
MRAVL096.12aa	96 번	263

[0620]

MRAVL097.12aa	97 번	264
MRAVL098.12aa	98 번	265
MRAVL099.12aa	99 번	266
MRAVL100.12aa	100 번	267
MRAVL101.12aa	101 번	268
MRAVL102.12aa	102 번	269
MRAVL103.12aa	103 번	270
MRAVL104.12aa	104 번	271
MRAVL105.12aa	105 번	272
MRAVL106.12aa	106 번	273
MRAVL107.12aa	107 번	274

표 7

MRA 경쇄 정상 영역의 개변체 및 프로테아제 절단 서열 삽입 위치

MRA 경쇄 정상 영역의 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 위치 (EU 넘버링)	서열 번호
k0.108.12aa	109 번 (Kabat 넘버링 109 번)	275
k0.109.12aa	110 번 (Kabat 넘버링 110 번)	276
k0.110.12aa	111 번 (Kabat 넘버링 111 번)	277
k0.111.12aa	112 번 (Kabat 넘버링 112 번)	278
k0.112.12aa	113 번 (Kabat 넘버링 113 번)	279
k0.113.12aa	114 번 (Kabat 넘버링 114 번)	280
k0.115.12aa	116 번 (Kabat 넘버링 116 번)	281
k0.116.12aa	117 번 (Kabat 넘버링 117 번)	282
k0.117.12aa	118 번 (Kabat 넘버링 118 번)	283
k0.118.12aa	119 번 (Kabat 넘버링 119 번)	284
k0.119.12aa	120 번 (Kabat 넘버링 120 번)	285
k0.120.12aa	121 번 (Kabat 넘버링 121 번)	286
k0.121.12aa	122 번 (Kabat 넘버링 122 번)	287
k0.122.12aa	123 번 (Kabat 넘버링 123 번)	288
k0.123.12aa	124 번 (Kabat 넘버링 124 번)	289
k0.124.12aa	125 번 (Kabat 넘버링 125 번)	290
k0.125.12aa	126 번 (Kabat 넘버링 126 번)	291
k0.126.12aa	127 번 (Kabat 넘버링 127 번)	292
k0.127.12aa	128 번 (Kabat 넘버링 128 번)	293
k0.128.12aa	129 번 (Kabat 넘버링 129 번)	294
k0.129.12aa	130 번 (Kabat 넘버링 130 번)	295
k0.130.12aa	131 번 (Kabat 넘버링 131 번)	296

[0621]

[0622] 상기에서 제작한 MRA 경쇄 개변체와 MRA 중쇄를 조합하여, 표 11에 나타내는 MRA 개변체를 당업자 공지의 방법으로 FreeStyle293 세포(Invitrogen) 혹은 Expi293 세포(Life technologies)를 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다.

표 8

MRA 개변체

항체명	중쇄 서열 번호	경쇄 서열 번호
MRAH-G1T4/MRAVL007.12aa-k0	147	471
MRAH-G1T4/MRAVL008.12aa-k0	147	472
MRAH-G1T4/MRAVL009.12aa-k0	147	473
MRAH-G1T4/MRAVL010.12aa-k0	147	474
MRAH-G1T4/MRAVL011.12aa-k0	147	475
MRAH-G1T4/MRAVL012.12aa-k0	147	476
MRAH-G1T4/MRAVL013.12aa-k0	147	477
MRAH-G1T4/MRAVL014.12aa-k0	147	478
MRAH-G1T4/MRAVL015.12aa-k0	147	479
MRAH-G1T4/MRAVL016.12aa-k0	147	480
MRAH-G1T4/MRAVL017.12aa-k0	147	481
MRAH-G1T4/MRAVL018.12aa-k0	147	482
MRAH-G1T4/MRAVL039.12aa-k0	147	483
MRAH-G1T4/MRAVL040.12aa-k0	147	484
MRAH-G1T4/MRAVL041.12aa-k0	147	485
MRAH-G1T4/MRAVL042.12aa-k0	147	486
MRAH-G1T4/MRAVL043.12aa-k0	147	487
MRAH-G1T4/MRAVL044.12aa-k0	147	488
MRAH-G1T4/MRAVL045.12aa-k0	147	489
MRAH-G1T4/MRAVL049.12aa-k0	147	490
MRAH-G1T4/MRAVL050.12aa-k0	147	491
MRAH-G1T4/MRAVL051.12aa-k0	147	492
MRAH-G1T4/MRAVL052.12aa-k0	147	493
MRAH-G1T4/MRAVL053.12aa-k0	147	494
MRAH-G1T4/MRAVL054.12aa-k0	147	495
MRAH-G1T4/MRAVL055.12aa-k0	147	496
MRAH-G1T4/MRAVL056.12aa-k0	147	497
MRAH-G1T4/MRAVL057.12aa-k0	147	498
MRAH-G1T4/MRAVL058.12aa-k0	147	499
MRAH-G1T4/MRAVL059.12aa-k0	147	500
MRAH-G1T4/MRAVL060.12aa-k0	147	501
MRAH-G1T4/MRAVL096.12aa-k0	147	502
MRAH-G1T4/MRAVL097.12aa-k0	147	503

[0623]

MRAH-G1T4/MRAVL098.12aa-k0	147	504
MRAH-G1T4/MRAVL099.12aa-k0	147	505
MRAH-G1T4/MRAVL100.12aa-k0	147	506
MRAH-G1T4/MRAVL101.12aa-k0	147	507
MRAH-G1T4/MRAVL102.12aa-k0	147	508
MRAH-G1T4/MRAVL103.12aa-k0	147	509
MRAH-G1T4/MRAVL104.12aa-k0	147	510
MRAH-G1T4/MRAVL105.12aa-k0	147	511
MRAH-G1T4/MRAVL106.12aa-k0	147	512
MRAH-G1T4/MRAVL107.12aa-k0	147	513
MRAH-G1T4/MRAL-k0.108.12aa	147	514
MRAH-G1T4/MRAL-k0.109.12aa	147	515
MRAH-G1T4/MRAL-k0.110.12aa	147	516
MRAH-G1T4/MRAL-k0.111.12aa	147	517
MRAH-G1T4/MRAL-k0.112.12aa	147	518
MRAH-G1T4/MRAL-k0.113.12aa	147	519
MRAH-G1T4/MRAL-k0.115.12aa	147	520
MRAH-G1T4/MRAL-k0.116.12aa	147	521
MRAH-G1T4/MRAL-k0.117.12aa	147	522
MRAH-G1T4/MRAL-k0.118.12aa	147	523
MRAH-G1T4/MRAL-k0.119.12aa	147	524
MRAH-G1T4/MRAL-k0.120.12aa	147	525
MRAH-G1T4/MRAL-k0.121.12aa	147	526
MRAH-G1T4/MRAL-k0.122.12aa	147	527
MRAH-G1T4/MRAL-k0.123.12aa	147	528
MRAH-G1T4/MRAL-k0.124.12aa	147	529
MRAH-G1T4/MRAL-k0.125.12aa	147	530
MRAH-G1T4/MRAL-k0.126.12aa	147	531
MRAH-G1T4/MRAL-k0.127.12aa	147	532
MRAH-G1T4/MRAL-k0.128.12aa	147	533
MRAH-G1T4/MRAL-k0.129.12aa	147	534
MRAH-G1T4/MRAL-k0.130.12aa	147	535

[0624]

[0625] 13-2. 프로테아제 절단 서열을 항체 경쇄 가변 영역에 도입한 항인간 IL6R 중화 항체의 프로테아제에 의한 절단의 평가

[0626] 13-1에서 조제한 MRA 개변체가 프로테아제에 의해 절단되는지 여부를 검증했다. 프로테아제로서 리컴비넌트 인간 마트립타제/ST14 촉매 도메인(MT-SP1)(R&D Systems, 3946-SE-010)을 이용하여, 프로테아제 10nM, 항체 50μg/mL, PBS, 37℃의 조건하에서 20시간 반응시킨 후에, 환원 SDS-PAGE에 제공했다. 결과는 도 24A, 24B, 24C, 24D, 24E, 도 25A, 25B에 나타낸다. 프로테아제 처리 후 절단된 MRA 개변체는, 프로테아제 처리를 받고 있지 않은 MRA 개변체의 경쇄(도 중 MT-SP1(-) lane의 25 kDa 부근에 출현하는 밴드)와 비교하여, 보다 분자량이 작은 위치에 경쇄 밴드가 출현하고 있다.

[0627] 실시예 14 프로테아제 절단 서열이 도입된 항인간 PD1 중화 항체의 제작 및 인간 PD1에 대한 결합 평가

[0628] 14-1. 항인간 PD1 중화 항체에의 프로테아제 절단 서열의 도입

[0629] 인간 PD1에 대한 중화 항체 5C4H-G1T4/5C4L-KT0(중쇄 5C4H-G1T4, 서열 번호: 297; 중쇄 가변 영역 5C4H, 서열 번호: 300; 중쇄 정상 영역 G1T4, 서열 번호: 301; 경쇄 5C4L-KT0, 서열 번호: 298; 경쇄 가변 영역 5C4L, 서열 번호: 302; 경쇄 정상 영역 KT0, 서열 번호: 303; H-CDR1(NSGMH, 서열 번호: 392), H-CDR2(VIWYDGSKRYYADSVKG, 서열 번호: 393), H-CDR3(NDDY, 서열 번호: 394), L-CDR1(RASQSVSSYLA, 서열 번호: 395), L-CDR2(DASNRAT, 서열 번호: 396), L-CDR3(QQSSNWPRT, 서열 번호: 397))의 중쇄 또는 경쇄에 프로테아제 절단 서열을 삽입하여, 프로테아제 절단 서열이 도입된 항체를 제작했다.

[0630] 우선, 암특이적으로 발현하고 있는 마트립타제(MT-SP1)로 절단됨이 보고되어 있는 펩티드 서열(서열 번호: 299)을 전술 항체의 중쇄 5C4H-G1T4 또는 경쇄 5C4L-KT0에 삽입하여, 표 12에 나타내는 중쇄 개변체와 표 13에 나

타내는 경쇄 개변체를 제작하고, 당업자 공지의 방법으로 발현시켰다.

표 9

항인간 PD1 중화 항체의 중쇄 개변체

[0631]

중쇄 개변체	서열 번호	프로테아제 절단 서열의 삽입 위치
5C4HA12aa-G1T4	304	가변 영역 113 번 (Kabat 넘버링)과 정상 영역 118 번 (EU 넘버링)의 사이
5C4HA12aa-G1T4E	305	정상 영역 118 번과 119 번의 사이 (EU 넘버링)

표 10

항인간 PD1 중화 항체의 경쇄 개변체

[0632]

경쇄 개변체	서열 번호	프로테아제 절단 서열의 삽입 위치
5C4LI12aa-KT0	306	가변 영역 104 번과 105 번의 사이 (Kabat 넘버링)
5C4LC12aa-KT0	307	가변 영역 105 번과 106 번의 사이 (Kabat 넘버링)
5C4LD12aa-KT0	308	가변 영역 106 번과 107 번의 사이 (Kabat 넘버링)
5C4LA12aa-KT0	309	가변 영역 107 번 (Kabat 넘버링)과 정상 영역 108 번 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 108 번)의 사이
5C4LE12aa-KT0E	310	정상 영역 108 번과 109 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 108 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 109 번의 사이)
5C4LB12aa-KT0B	311	정상 영역 109 번과 110 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 109 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 110 번의 사이)
5C4LF12aa-KT0F	312	정상 영역 110 번과 111 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 110 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 111 번의 사이)
5C4LG12aa-KT0G	313	정상 영역 111 번과 112 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 111 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 112 번의 사이)
5C4LJ12aa-KT0J	314	정상 영역 112 번과 113 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 112 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 113 번의 사이)
5C4LK12aa-KT0K	315	정상 영역 113 번과 114 번의 사이 (EU 넘버링) (정상 영역 Kabat 넘버링 113 번과 정상 영역 Kabat 넘버링 114 번의 사이)

[0633] 표 12의 중쇄 개변체와 경쇄 5C4L-KT0, 또는 표 13의 경쇄 개변체와 중쇄 5C4H-G1T4를 조합하여, 프로테아제 절단 서열이 도입된 IgG1 항체(표 14)를 당업자 공지의 방법으로 Expi293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다. 또한 프로테아제 절단 서열을 포함하지 않는 대조 항체로서 5C4H-G1T4/5C4L-KT0(중쇄 서열 번호: 297, 경쇄 서열 번호: 298)을 발현 및 정제했다.

표 11

프로테아제 절단 서열이 도입된 항체

프로테아제 절단 서열이 도입된 항체	중쇄 서열 번호	경쇄 서열 번호
5C4HA12aa-G1T4/5C4L-KTO	304	298
5C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KTO	305	298
5C4H-G1T4/5C4LI12aa-KTO	297	306
5C4H-G1T4/5C4LC12aa-KTO	297	307
5C4H-G1T4/5C4LD12aa-KTO	297	308
5C4H-G1T4/5C4LA12aa-KTO	297	309
5C4H-G1T4/5C4LE12aa-KTOE	297	310
5C4H-G1T4/5C4LB12aa-KTOB	297	311
5C4H-G1T4/5C4LF12aa-KTOF	297	312
5C4H-G1T4/5C4LG12aa-KTOG	297	313
5C4H-G1T4/5C4LJ12aa-KTOJ	297	314
5C4H-G1T4/5C4LK12aa-KTOK	297	315

[0634]

[0635] 14-2. 프로테아제 절단 서열이 도입된 항인간 PD1 중화 항체의 인간 PD1에 대한 결합 평가

[0636] 14-2-1 프로테아제 처리

[0637] 프로테아제 처리 항체는 14-1에서 조제된 항체(종농도 0.111mg/mL)에 PBS로 1.8μg/mL로 조제한 Recombinant Human Matriptase/ST14 Catalytic Domain(hMT-SP1, R&D systems 3946-SE-010)을 10μL 가했다. 프로테아제 미처리 항체는 14-1에서 조제된 항체(종농도 0.111mg/mL)에 PBS만을 10μL 가했다. 반응 시의 샘플 체적은 90μL이며, 프로테아제의 종농도는 0.2μg/mL였다. 각 샘플을 37℃에서 12시간 보온했다.

[0638] 14-2-2 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체의 조제

[0639] 5C4H-G1T4/5C4L-KTO과 동일한 가변 영역의 서열을 갖고 있는 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체를 조제했다. 구체적으로는, 중쇄 가변 영역 5C4H(서열 번호: 300)에 항체의 중쇄 정상 영역과 비오틴(AviTag 서열, 서열 번호: 316)을 부가한 5C4VH-G1dGSBAP(서열 번호: 317)를 코딩하는 유전자 단편을 제작하고, 당업자 공지의 방법으로 동물 세포 발현용 벡터에 도입했다. 구축된 발현 벡터와 경쇄 5C4L-KTOB(서열 번호: 298)를 발현하는 벡터를 293 펙틴(Invitrogen)을 이용하여 FreeStyle293 세포(Invitrogen)에 도입했다. 이 때 EBNA1(서열 번호: 318)을 발현하는 유전자 및 비오틴 리가제(BirA, 서열 번호: 319)를 발현하는 유전자를 동시에 도입하고, 비오틴 표지할 목적으로 비오틴을 첨가했다. 유전자가 도입된 세포를 37℃, 8% CO_2로 배양하고, 목적하는 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체(5C4-bio)를 배양 상청 중에 분비시켰다. 배양 상청으로부터 당업자 공지의 방법으로 5C4-bio를 정제했다.

[0640] 14-2-3 프로테아제 처리 전후의 각 항체의 인간 PD1에 대한 결합 평가

[0641] 14-2-1에서 조제된 프로테아제 처리 항체/프로테아제 미처리 항체 80μL에, 종농도 0.67μM이 되도록 인간 PD1을 첨가하고, 30분간 실온에서 결합시켜, 결합 평가용 샘플을 조제했다. 항체와 결합하지 않았던 PD1의 양을 평가함으로써, 항체의 프로테아제 처리/미처리 시의 PD1에 대한 결합을 평가했다.

[0642] 구체적으로, 항체와 결합하지 않았던 PD1의 양을, 실시예 14-2-2에서 조제한 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체(5C4-bio)를 이용하여 바이오레이어 간섭법(BLI법)으로 평가했다.

[0643] 결합 평가용 샘플, 5C4-bio, PBS를 각각 Tilted bottom(TW384) Micro plates(ForteBio,18-5076)의 상이한 웰에 분주했다. Streptavidin 바이오센서(ForteBio, 18-0009)를 PBS를 이용하여 수화하고, 30℃의 설정에서 Octet RED 384로 측정을 행했다. PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 200초간 5C4-bio를 Streptavidin 센서에 결합시켰다. 재차 PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 결합 평가용 샘플이 들어간 웰로 180초간 결합을 측정하고, PBS가 들어간 웰로 180초간 해리를 측정했다. 결합의 양상을 나타내는 리얼타임 결합 그래프를 도 26에 나타낸다. 도 26에 나타내는 대로, 프로테아제 절단 서열이 도입된 항체의 경우, 프로테아제 미처리 항체를 포함하는 결합 평가용 샘플에 비해, 프로테아제 처리 항체를 포함하

는 결합 평가용 샘플로 측정할 때의 5C4-bio에 결합하는 인간 PD1의 양이 많았다. 즉, 프로테아제 절단 서열이 도입된 각 항체는, 프로테아제 처리에 의해 PD1에 대한 결합 활성이 감약되어, PD1이 유리되어, 5C4-bio에 결합했다.

[0644] 14-2-4 항체의 프로테아제 절단 확인(SDS-PAGE)

[0645] 14-2-3에서 이용된 항체가 프로테아제 처리로 절단되고 있는지 SDS-PAGE로 확인했다. 14-2-3에서 조제된 프로테아제 절단 항체/프로테아제 미처리 항체 중, 10μL를 3.3μL의 샘플 버퍼와 혼합하고, 95℃ 5분간 보온했다. 다음에 Mini-PROTEAN TGX gel(4-20% 15well)(Bio-Rad #456-1096)을 이용하여 전기 영동을 행하고, Sample Blue Safe Stain(novex, LC6065)으로 단백질을 염색했다. 그 결과를 도 27에 나타낸다. 도 27에 나타내듯이, 프로테아제 절단 서열을 도입한 각 항체는 프로테아제 처리로 절단되었다.

[0646] 14-2-5 프로테아제 처리 전후의 항체의 PD1 결합 평가

[0647] 프로테아제 절단 서열이 도입된 각 항체의 프로테아제 처리 전후의 PD1에 대한 결합 활성을 다른 방법으로도 측정했다.

[0648] 14-2-1에서 조제한 프로테아제 처리 항체 또는 프로테아제 미처리 항체 10μL를 PBS 70μL와 혼합하여, PD1 결합 측정 샘플로 했다. 샘플의 PD1 결합 평가는 바이오레이어 간섭법(BLI법)으로 평가했다. 14-2-1에서 조제한 프로테아제 처리 항체/프로테아제 미처리 항체와 인간 PD1(250nM)을 각각 Tilted bottom(TW384) Microplates(ForteBio, 18-5076)의 상이한 웰에 분주했다. Protein G 센서(ForteBio, 18-0022)를 PBS를 이용하여 수화하고, 30℃의 설정에서 Octet RED 384로 측정을 행했다. PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 200초간 항체를 Protein G 센서에 결합시켰다. 재차 PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 인간 PD1이 들어간 웰로 180초간 결합을 측정하고, PBS가 들어간 웰로 180초간 해리를 측정했다. 결합의 양상을 나타내는 리얼타임 결합 그래프를 도 28에 나타낸다. 도 28에 나타내는 대로, 프로테아제 절단 서열이 도입된 각 항체를 사용하는 경우, 프로테아제 미처리 항체에 비해, 프로테아제 처리 항체의 인간 PD1 결합량이 감소했다.

[0649] 14-3. 프로테아제 절단 서열을 도입한 항인간 PD1 중화 항체와 리간드(인간 PD1)의 복합체에 있어서의, 프로테아제에 의한 리간드 릴리스 평가

[0650] 14-3-1 리간드 존재하의 프로테아제 처리

[0651] 14-1에서 조제된 항체(종농도 0.100mg/mL)에 PBS로 6.67μM로 조제한 인간 PD1을 10μL 첨가하여, 항체-PD1 복합체액을 조제했다. 프로테아제 처리 샘플은, 항체-PD1 복합체액에 PBS로 5.28μg/mL로 조제한 Recombinant Human Matriptase/ST14 Catalytic Domain(hMT-SP1, R&D systems 3946-SE-010)을 10μL 가하고 프로테아제 비처리 샘플은 PBS만을 10μL 가했다. 반응 시의 프로테아제의 종농도는 0.528μg/mL였다. 각 샘플을 37℃에서 12시간 보온했다.

[0652] 14-3-2 프로테아제 처리 후의 PD1 릴리스의 평가

[0653] 항체와 복합체를 형성하고 있지 않는 PD1의 양을 실시예 14-2-2에서 조제한 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체(5C4-bio)를 이용하여 바이오레이어 간섭법(BLI법)으로 평가했다.

[0654] 14-3-1에서 조제된 각 샘플, 5C4-bio, PBS를 각각 Tilted bottom(TW384) Micro plates(ForteBio,18-5076)의 상이한 웰에 분주했다. Streptavidin 바이오센서(ForteBio, 18-0009)를 PBS를 이용하여 수화하고, 30℃의 설정에서 Octet RED 384로 측정을 행했다. PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 200초간 5C4-bio를 Streptavidin 센서에 결합시켰다. 재차 PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 프로테아제 처리 샘플 또는 프로테아제 미처리 샘플이 들어간 웰로 180초간 결합을 측정하고, PBS가 들어간 웰로 180초간 해리를 측정했다. 결합의 양상을 나타내는 리얼타임 결합 그래프를 도 29에 나타낸다. 도 29에 나타내는 대로, 프로테아제 절단 서열이 도입된 각 항체의 경우, 프로테아제 미처리 샘플에 비해, 프로테아제 처리 샘플쪽에서는 5C4-bio에 결합하는 인간 PD1의 양이 증가했다. 즉, 프로테아제 처리에 의해 각 항체의 PD1에 대한 결합 활성이 감약되어, 항체-PD1 복합체로부터 PD1이 유리되어, 릴리스되었다.

[0655] 실시예 15 프로테아제 절단 서열이 도입된 항인간 PD1 중화 항체와 인간 PD1의 융합 단백질(항PD1 중화 항체-PD1 융합 단백질)의 제작 및 평가

[0656] 15-1. 항인간 PD1 중화 항체와 인간 PD1의 융합 단백질의 제작

[0657] 실시예 14-1에서 제작된 항체의 중쇄 또는 중쇄 개변체의 N말단에, 글리신-세린 폴리머(서열 번호: 321)로 이루어지는 가동 링커를 개재하여 인간 PD1 서열(서열 번호: 320)을 접속하여, PD1 융합 중쇄를 제작했다(표 15).

표 12

PD1 융합 중쇄

[0658]

중쇄／중쇄 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 유무	PD1 융합 중쇄
5C4HA12aa-G1T4 (서열 번호: 304)	있음	hPD15C4HA12aa-G1T4 (서열 번호: 323)
5C4HE12aa-G1T4E (중쇄 서열 번호: 305)	있음	hPD15C4HE12aa-G1T4E (서열 번호: 324)

[0659] 또한, 실시예 14-1에서 제작된 항체의 경쇄 또는 경쇄 개변체의 N말단에, 글리신-세린 폴리머(서열 번호: 321)로 이루어지는 가동 링커를 개재하여 인간 PD1 서열(서열 번호: 320)을 접속하여, PD1 융합 경쇄를 제작했다(표 16).

표 13

PD1 융합 경쇄

[0660]

경쇄／경쇄 개변체	프로테아제 절단 서열 삽입 유무	PD1 융합 경쇄
5C4LH12aa-KT0 (서열 번호: 322)	없음	hPD15C4LH12aa-KT0 (서열 번호: 325)
5C4LI12aa-KT0 (서열 번호: 306)	있음	hPD15C4LI12aa-KT0 (서열 번호: 326)
5C4LC12aa-KT0 (서열 번호: 307)	있음	hPD15C4LC12aa-KT0 (서열 번호: 327)
5C4LD12aa-KT0 (서열 번호: 308)	있음	hPD15C4LD12aa-KT0 (서열 번호: 328)
5C4LE12aa-KT0E (서열 번호: 310)	있음	hPD15C4LE12aa-KT0E (서열 번호: 329)
5C4LB12aa-KT0B (서열 번호: 311)	있음	hPD15C4LB12aa-KT0B (서열 번호: 330)
5C4LF12aa-KT0F (서열 번호: 312)	있음	hPD15C4LF12aa-KT0F (서열 번호: 331)
5C4LG12aa-KT0G (서열 번호: 313)	있음	hPD15C4LG12aa-KT0G (서열 번호: 332)
5C4LJ12aa-KT0J (서열 번호: 314)	있음	hPD15C4LJ12aa-KT0J (서열 번호: 333)
5C4LK12aa-KT0K (서열 번호: 315)	있음	hPD15C4LK12aa-KT0K (서열 번호: 334)

[0661] 표 15의 PD1 융합 중쇄와 경쇄 5C4L-KT0, 또는 표 16의 PD1 융합 경쇄와 중쇄 5C4H-G1T4를 조합한 이하의 항 PD1 중화 항체-PD1 융합 단백질:

[0662] hPD15C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0(PD1 융합 중쇄 서열 번호: 323, 경쇄 서열 번호: 298)

[0663] hPD15C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KT0(PD1 융합 중쇄 서열 번호: 324, 경쇄 서열 번호: 298)

[0664] 5C4H-G1T4/hPD15C4LH12aa-KT0(중쇄 서열 번호: 297, 경쇄 서열 번호: 325)

[0665] 5C4H-G1T4/hPD15C4LI12aa-KT0(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 326)

[0666] 5C4H-G1T4/hPD15C4LC12aa-KT0(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 327)

[0667] 5C4H-G1T4/hPD15C4LD12aa-KT0(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 328)

[0668] 5C4H-G1T4/hPD15C4LE12aa-KTOE(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 329)

[0669] 5C4H-G1T4/hPD15C4LB12aa-KTOB(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 330)

[0670] 5C4H-G1T4/hPD15C4LF12aa-KTOF(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 331)

[0671] 5C4H-G1T4/hPD15C4LG12aa-KTOG(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 332)

[0672] 5C4H-G1T4/hPD15C4LJ12aa-KTOJ(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 333)

[0673] 5C4H-G1T4/hPD15C4LK12aa-KTOK(중쇄 서열 번호: 297, PD1 융합 경쇄 서열 번호: 334)

[0674] 를 당업자 공지의 방법으로 Expi293(Life Technologies)을 이용한 일과성 발현에 의해 발현하고, 프로테인 A를 이용한 당업자 공지의 방법에 의해 정제를 행했다. 또한 프로테아제 절단 서열을 포함하지 않는 대조 항체로서 5C4H-G1T4/5C4L-KTO(중쇄 서열 번호: 297, 경쇄 서열 번호: 298))을 마찬가지로 발현 및 정제했다.

[0675] 15-2. 항PD1 중화 항체-PD1 융합 단백질의 프로테아제에 의한 절단 평가

[0676] 15-2-1 프로테아제 처리

[0677] 프로테아제 처리 융합 단백질은 15-1에서 조제된 융합 단백질 30μg에 PBS로 16.7μg/mL로 조제한 Recombinant Human Matriptase/ST14 Catalytic Domain(hMT-SP1, R&D systems 3946-SE-010)을 4.9μL 가했다. 프로테아제 미처리 융합 단백질은 15-1에서 조제된 융합 단백질 30μg에 PBS만을 4.9μL 가했다. 프로테아제 처리 융합 단백질 또는 프로테아제 미처리 융합 단백질을 37℃에서 12시간 보온했다.

[0678] 15-2-2 프로테아제 처리에 의한 PD1의 유리 평가

[0679] 프로테아제 처리에 의한 PD1 유리를 실시예 14-2-2에서 조제한 비오틴화 항인간 PD1 중화 항체(5C4-bio)를 이용하여 바이오레이어 간섭법(BLI법)으로 평가했다.

[0680] 15-2-1에서 조제한 프로테아제 처리 융합 단백질, 프로테아제 미처리 융합 단백질, 5C4-bio, PBS를 각각 Tilted bottom(TW384) Micro plates(ForteBio, 18-5076)의 상이한 웰에 분주했다. Streptavidin 바이오센서(ForteBio, 18-0009)를 PBS를 이용하여 수화하고, 30℃의 설정에서 Octet RED 384로 측정을 행했다. PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 200초간 5C4-bio를 Streptavidin 센서에 결합시켰다. 재차 PBS가 들어간 웰로 30초간 베이스라인 측정을 실시하고, 그 후 프로테아제 처리 융합 단백질 또는 프로테아제 미처리 융합 단백질이 들어간 웰로 180초간 결합을 측정하고, PBS가 들어간 웰로 180초간 해리를 측정했다. 결합의 양상을 나타내는 리얼타임 결합 그래프를 도 30에 나타낸다. 도 30에 나타내는 대로, 프로테아제 절단 서열이 도입된 항체를 포함하는 항체-PD1 융합 단백질의 경우, 프로테아제 미처리 샘플에 비해, 프로테아제 처리 샘플쪽에서는 5C4-bio에 결합하는 인간 PD1의 양이 증가했다. 즉, 프로테아제 처리에 의해 융합 단백질 중의 항체의 PD1에 대한 결합 활성이 감약되어, PD1가 융합 단백질로부터 유리되었다.

[0681] 15-2-3 항PD1 중화 항체-PD1 융합 단백질의 절단의 확인(SDS-PAGE)

[0682] 15-2-1에서 조제된 프로테아제 처리 융합 단백질이 프로테아제 처리로 절단되고 있는지 SDS-PAGE로 확인했다. 15-2-1에서 조제된 프로테아제 처리 융합 단백질 또는 프로테아제 미처리 융합 단백질 중, 10μL를 3.3μL의 샘플 버퍼와 혼합하고, 95℃ 5분간 보온했다. 다음에 Mini-PROTEAN TGX gel(4-20% 15well)(Bio-Rad #456-1096)을 이용하여 전기 영동을 행하고, Sample Blue Safe Stain(novex, LC6065)으로 단백질을 염색했다. 그 결과를 도 31에 나타낸다. 도 31에 나타내듯이, 프로테아제 절단 서열을 도입한 항체를 포함하는 융합 단백질은 프로테아제 처리로 절단되었다.

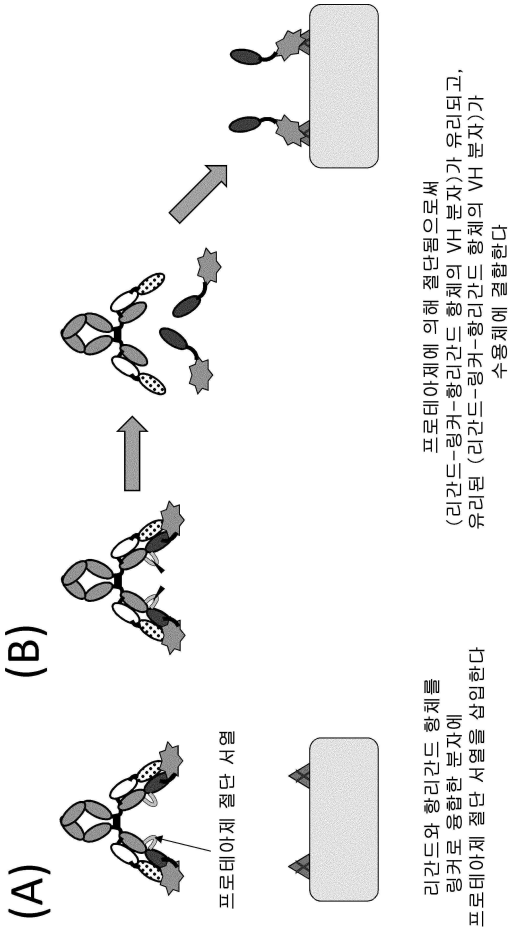
[0683] 전술한 발명은, 명확한 이해를 도울 목적 아래, 실례 및 예시를 이용하여 상세하게 기재했지만, 본 명세서에 있어서의 기재 및 예시는, 본 발명의 범위를 한정하는 것이라고 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에서 인용한 모든 특허문헌 및 과학문헌의 개시는, 그 전체에 걸쳐서, 참조에 의해 명시적으로 본 명세서에 편입된다.

산업상 이용가능성

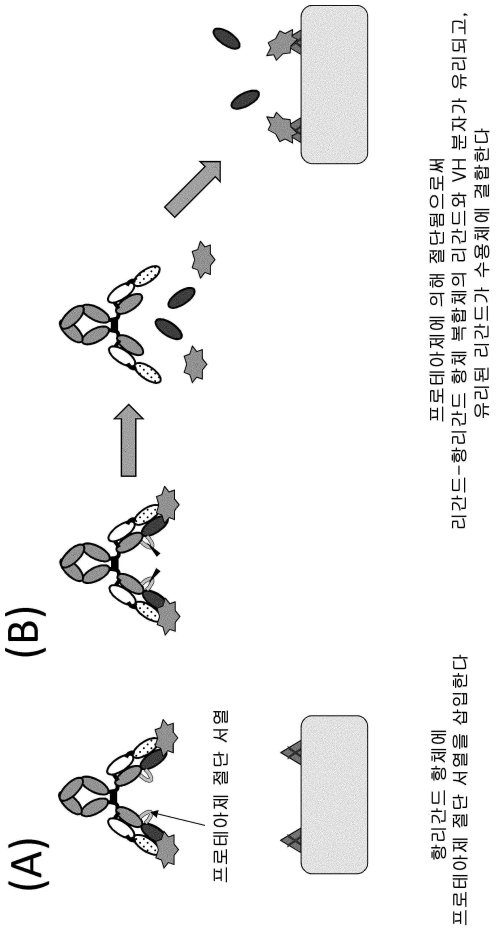
[0684] 본 발명의 리간드 결합 분자는, 리간드를 결합한 채로 생체 내에서 운반되고, 질환 조직에 있어서 절단되어 리간드로의 결합이 약해져, 리간드를 질환 조직 특이적으로 릴리스할 수 있으므로, 질환 조직을 특이적으로 리간드에 폭로할 수 있다. 또한, 당해 리간드 결합 분자는 운반 시에 리간드의 생물 활성을 억제하고 있으므로, 리간드가 전신적으로 작용해 버릴 우려가 감소하여, 질환의 치료에 극히 유용하다.

도면

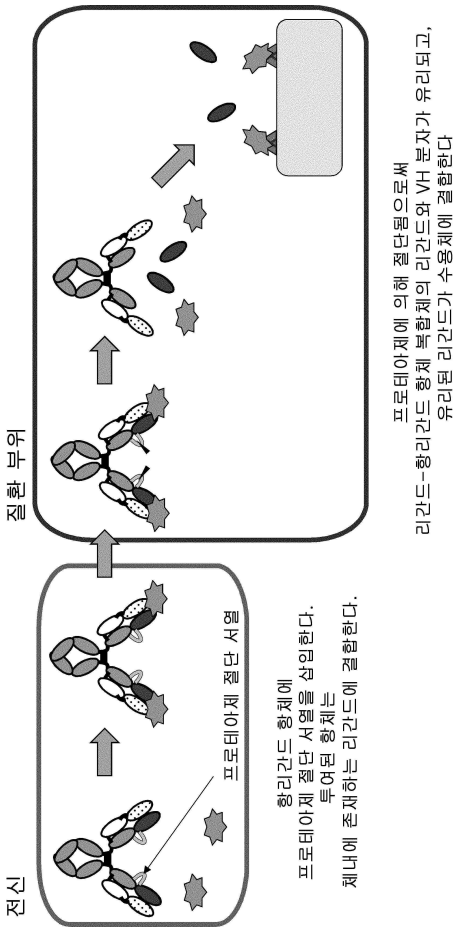
도면1


(A)
(B)
프로테아제 절단 서열
리간드와 항리간드 항체를
링커로 융합한 분자에
프로테아제 절단 서열을 삽입한다
프로테아제에 의해 절단됨으로써
(리간드-링커-항리간드 항체의 VH 분자)가 유리되고,
유리된 (리간드-링커-항리간드 항체의 VH 분자)가
수용체에 결합한다

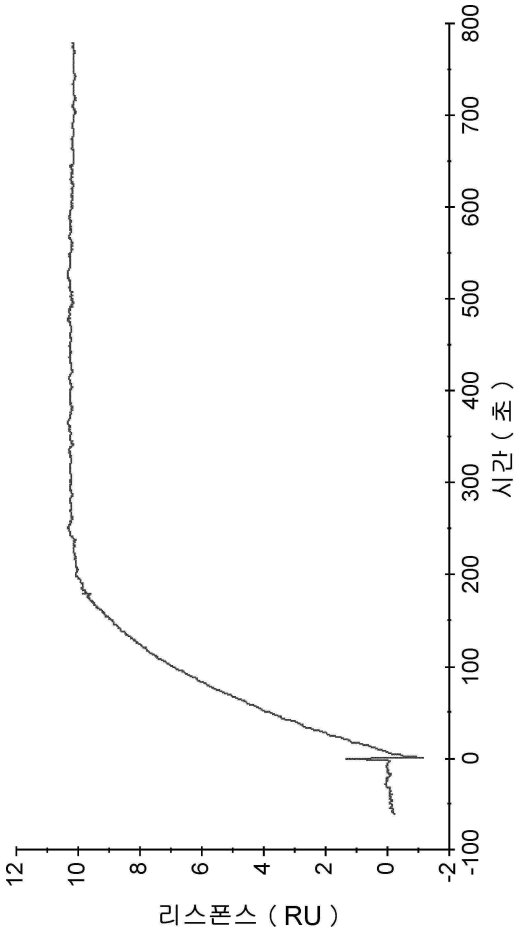
도면2


(A)
(B)
프로테아제 절단 서열
항리간드 항체에
프로테아제 절단 서열을 삽입한다
프로테아제에 의해 절단됨으로써
리간드-항리간드 항체 복합체의 리간드와 VH 분자가 유리되고,
유리된 리간드가 수용체에 결합한다

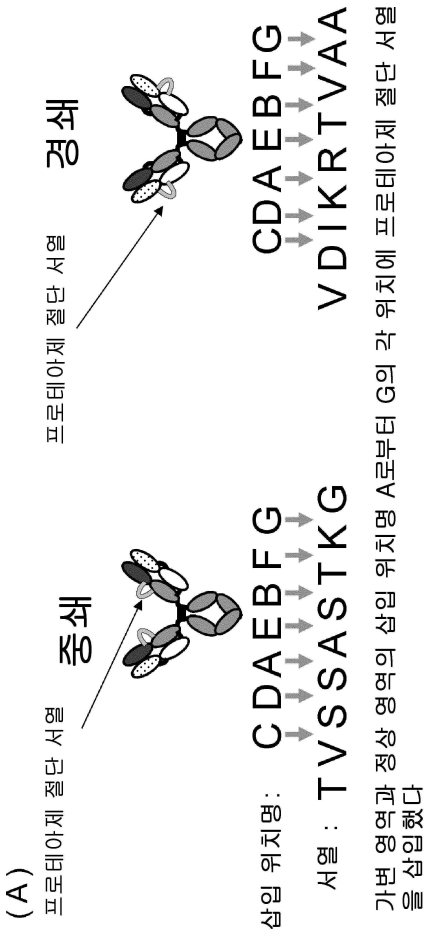
도면3


전신
프로테아제 절단 서열
질환 부위
항리간드 항체에
프로테아제 절단 서열을 삽입한다.
투여된 항체는
체내에 존재하는 리간드에 결합한다.
프로테아제에 의해 절단됨으로써
리간드-항리간드 항체 복합체의 리간드와 VH 분자가 유리되고,
유리된 리간드가 수용체에 결합한다

도면4



도면5a


(A)
프로테아제 절단 서열
돌연
삽입 위치명 : CDAEBFG
서열 : TVSSASTKG
프로테아제 절단 서열
정상
CDAEBFG
VDIKRTVAA
가변 영역과 정상 영역의 삽입 위치명 A로부터 G의 각 위치에 프로테아제 절단 서열을 삽입했다

도면5b

(B) 중쇄

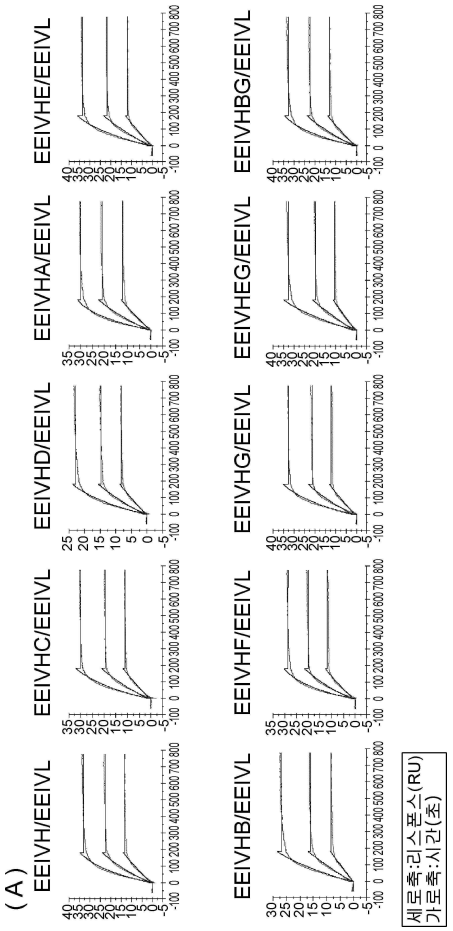
중쇄 개변체명	프로테아제 절단 서열 삽입 위치	삽입 서열
EEIVHA	TVSS [insert] ASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHB	TVSSAS [insert] TKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHC	TV [insert] SSASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHD	TVS [insert] SASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHE	TVSSA [insert] STKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHF	TVSSAST [insert] KGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHG	TVSSASTK [insert] GP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHBG	TVSSAS [insert] GKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHCG	TV [insert] GSASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHDG	TVS [insert] GASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHEG	TVSSA [insert] GTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)

도면5c

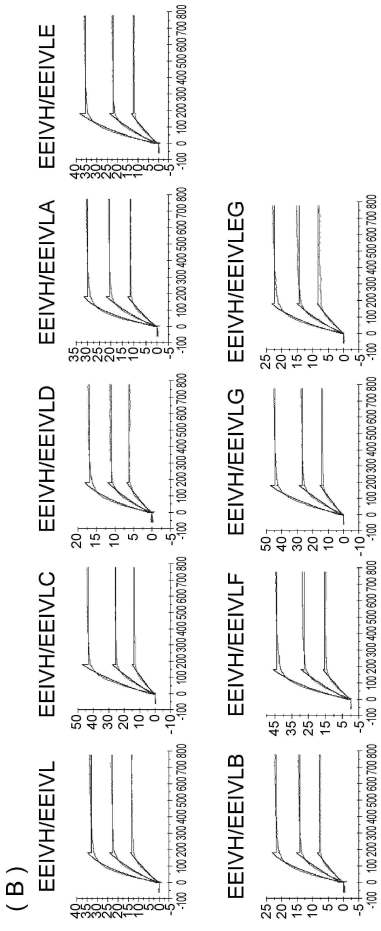
(C) 경쇄

경쇄 개변체명	프로테아제 절단 서열 삽입 위치	삽입 서열
EEIVLA	VDIK [insert] RTVAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLB	VDIKRT [insert] VAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLC	VD [insert] IKRTVAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLD	VDI [insert] KRTVAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLE	VDIKR [insert] TVAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLF	VDIKRTV [insert] AAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLG	VDIKRTVA [insert] AP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVLEG	VDIKR [insert] GVAAP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)

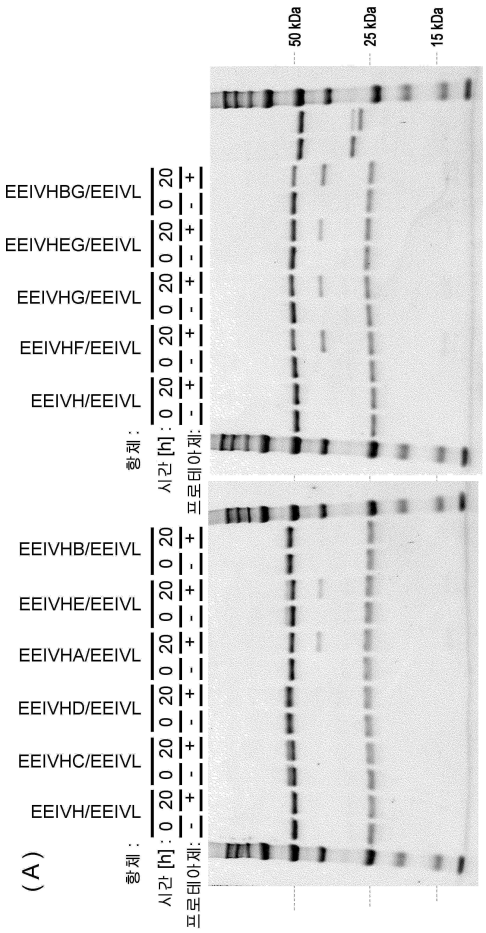
도면6a


(A)
EEIVH/EEIVL
EEIVHC/EEIVL
EEIVHD/EEIVL
EEIVHA/EEIVL
EEIVHE/EEIVL
EEIVHB/EEIVL
EEIVHF/EEIVL
EEIVHG/EEIVL
EEIVHEG/EEIVL
EEIVHBG/EEIVL
세로축:리스폰스(RU)
가로축:시간(초)

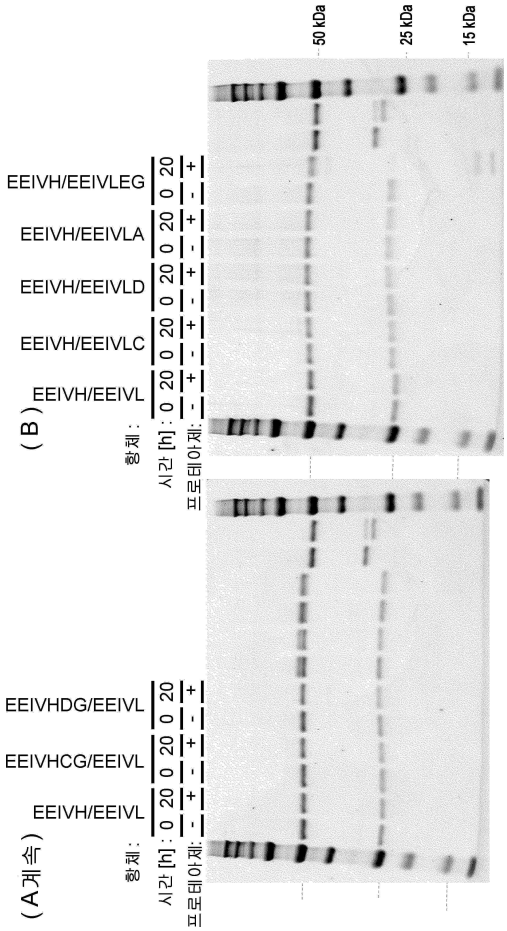
도면6b


(B)
EEIVH/EEIVL
EEIVH/EEIVLC
EEIVH/EEIVLD
EEIVH/EEIVLA
EEIVH/EEIVLE
EEIVH/EEIVLB
EEIVH/EEIVLF
EEIVH/EEIVLG
EEIVH/EEIVLEG
세로축:리스폰스(RU)
가로축:시간(초)

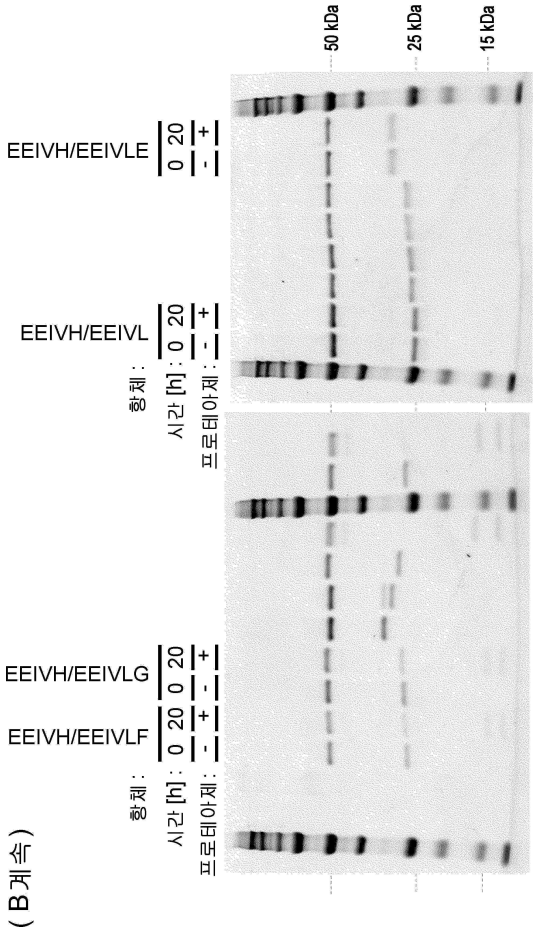
도면7a


50 kDa
25 kDa
15 kDa
EEIVHBG/EEIVL
EEIVHEG/EEIVL
EEIVHG/EEIVL
EEIVHF/EEIVL
EEIVH/EEIVL
EEIVHB/EEIVL
EEIVHE/EEIVL
EEIVHA/EEIVL
EEIVHD/EEIVL
EEIVHC/EEIVL
EEIVH/EEIVL
항체 :
시간 [h] : 0 20 0 20
프로테아제: - + - +
(A)

도면7b


50 kDa
25 kDa
15 kDa
EEIVH/EEIVLEG
EEIVH/EEIVLA
EEIVH/EEIVLD
EEIVH/EEIVLC
EEIVH/EEIVL
(B)
황체 :
시간 [h] : 0 20 0 20 0 20 0 20 0 20
프로테아제: - + - + - + - + - +
EEIVHDG/EEIVL
EEIVHCG/EEIVL
EEIVH/EEIVL
(A계속)
황체 :
시간 [h] : 0 20 0 20 0 20
프로테아제: - + - + - +

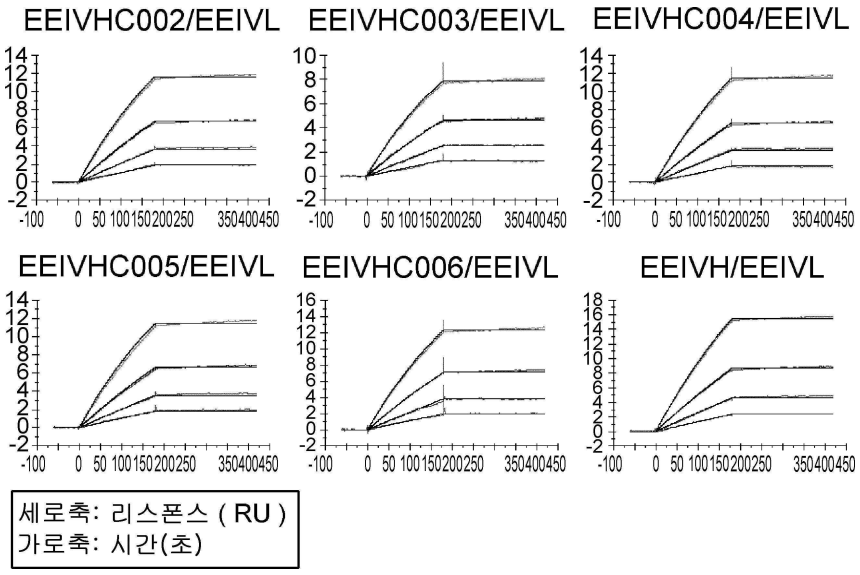
도면7c


50 kDa
25 kDa
15 kDa
EEIVH/EEIVLE
EEIVH/EEIVL
EEIVH/EEIVLG
EEIVH/EEIVLF
항체 :
시간 [h] : 0 20 0 20
프로테아제 : - + - +
(B계속)

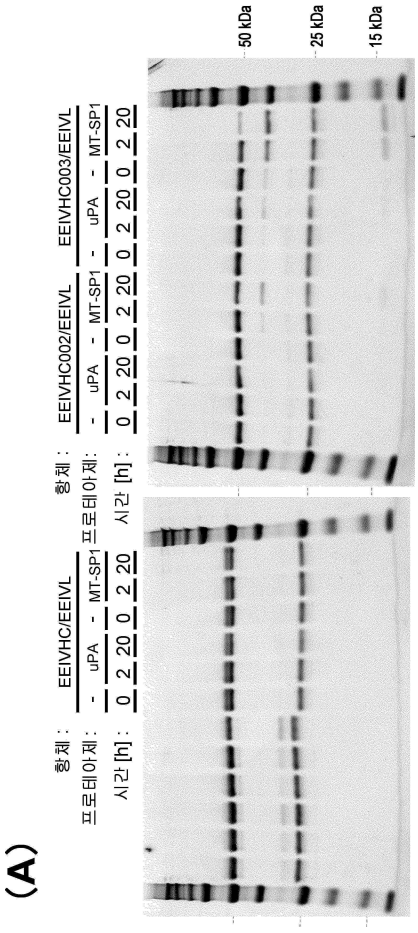
도면8

중쇄 개변체명	프로테아제 절단 서열 삽입 위치	삽입 서열
EEIVHC	TV [insert] SSASTKGP	LSGRSDNH (서열 번호 : 3)
EEIVHC002	TV [insert] SSASTKGP	GLSGRSDNHG (서열 번호 : 28)
EEIVHC003	TV [insert] SSASTKGP	SGLSGRSDNHGS (서열 번호 : 29)
EEIVHC004	TV [insert] SSASTKGP	GSGLSGRSDNHGSS (서열 번호 : 30)
EEIVHC005	TV [insert] SSASTKGP	GGSGLSGRSDNHGSSG (서열 번호 : 31)
EEIVHC006	TV [insert] SSASTKGP	SGGSGLSGRSDNHGSSGT (서열 번호 : 32)

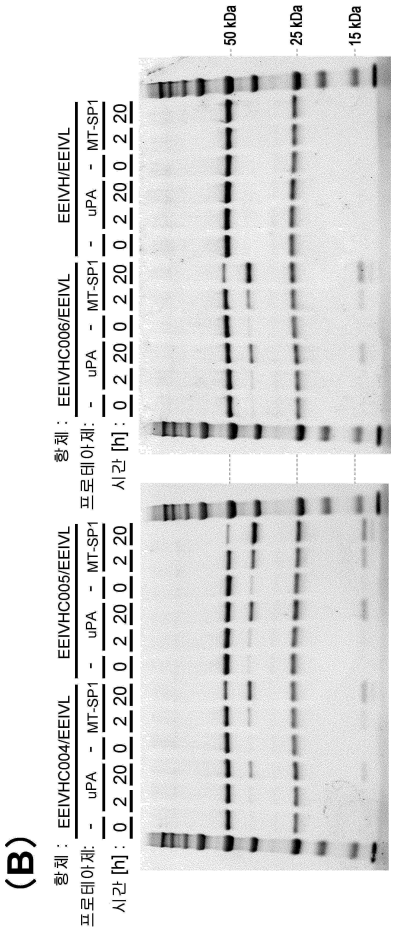
도면9



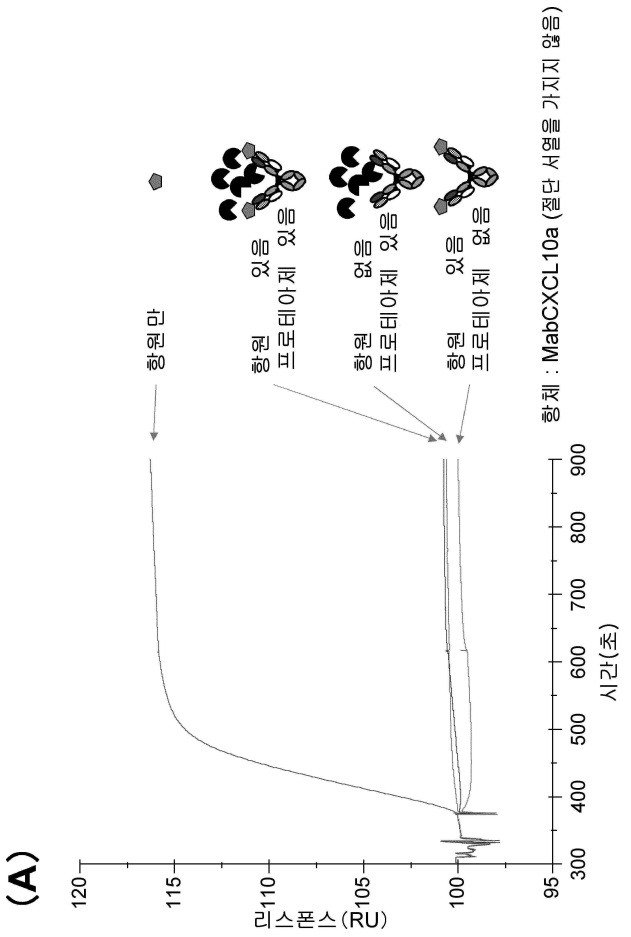
도면10a


(A)
항체 :
프로테아제 :
시간 [h] :
EEIVHC/EEIVL
- uPA - MT-SP1
0 2 20 0 2 20
EEIVHC002/EEIVL
- uPA - MT-SP1
0 2 20 0 2 20
EEIVHC003/EEIVL
- uPA - MT-SP1
0 2 20 0 2 20
50 kDa
25 kDa
15 kDa

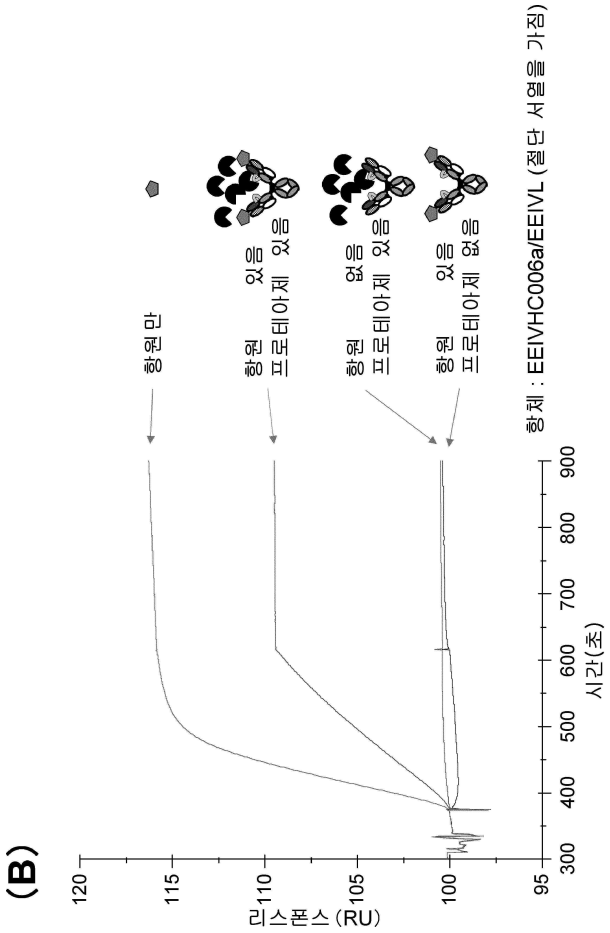
도면10b


(B)
항체 : EEIVHC004/EEIVL EEIVHC005/EEIVL EEIVHC006/EEIVL EEIVH/EEIVL
프로테아제: - uPA - MT-SP1 - uPA - MT-SP1 - uPA - MT-SP1 - uPA - MT-SP1
시간 [h] : 0 2 20 0 2 20 0 2 20 0 2 20 0 2 20 0 2 20 0 2 20 0 2 20
50 kDa
25 kDa
15 kDa

도면11a


(A)
항원만
항원 있음 프로테아제 있음
항원 없음 프로테아제 있음
항원 있음 프로테아제 없음
항체 : MabCXCL10a (절단 서열을 가지지 않음)
리스폰스(RU)
시간(초)
120
115
110
105
100
95
300
400
500
600
700
800
900

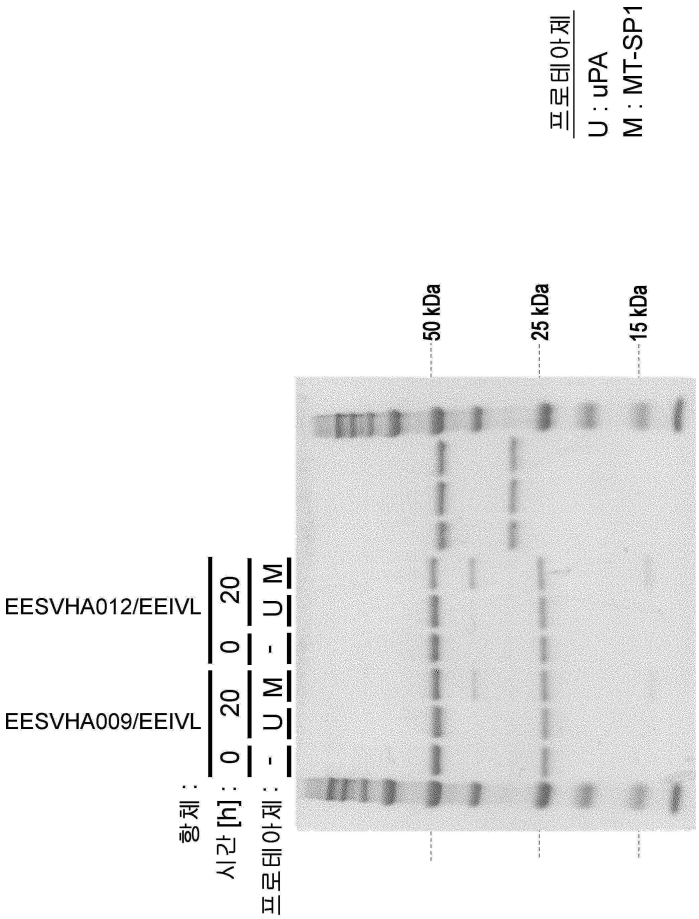
도면11b


(B)
항체 : EEIVHC006a/EEIVL (절단 서열을 가짐)
항원 만
항원 있음 프로테아제 있음
항원 없음 프로테아제 있음
항원 있음 프로테아제 없음
리스폰스 (RU)
120
115
110
105
100
95
300
400
500
600
700
800
900
시간(초)

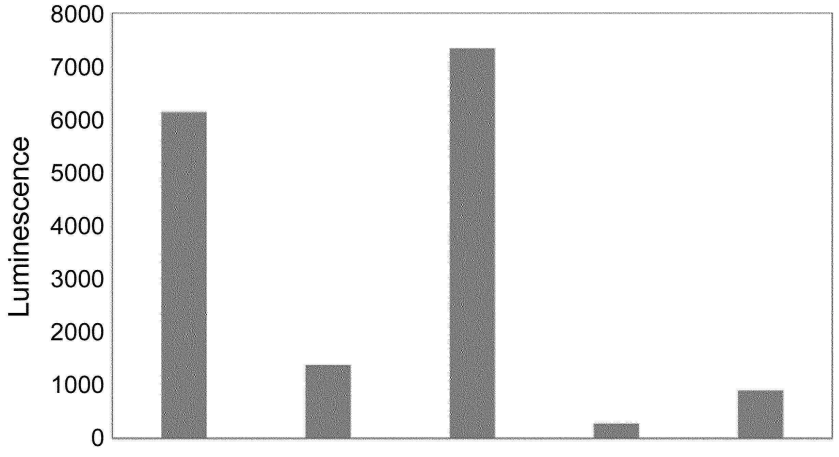
도면12

중쇄 개변체명	삽입 위치 및 개변 위치	삽입 서열	삽입 및 개변 후의 서열
EESVHA009	TVSS [insert] A-STKGP	GLSGRSDNHGS (서열 번호 : 61)	TVSSGLSGRSDNHGS STKGP (서열 번호 : 62)
EESVHA012	TVSS [insert] A-STKGP	GGSGLSGRSDNHGSSGT (서열 번호 : 63)	TVSSGGSGLSGRSDNHGSS GTSTKGP (서열 번호 : 64)

도면13

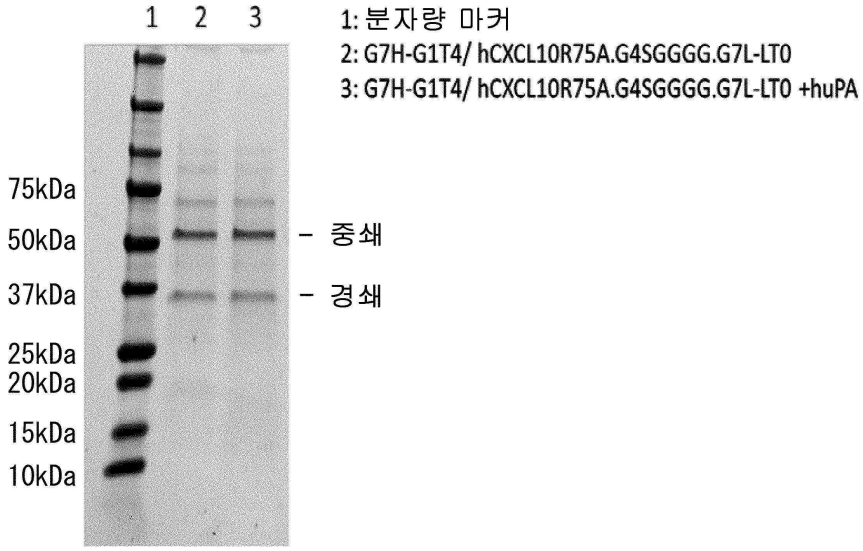


도면14

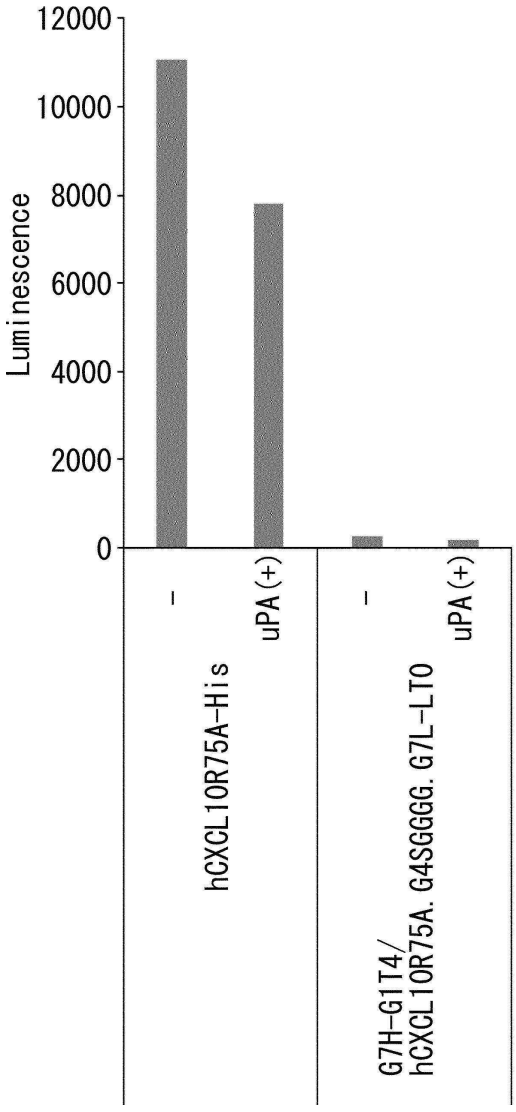


항체	-	EEIVHC006a/EEIVL			MabCXCL10
CXCL10	+	+	+	-	+
mMT-SP1	+	-	+	+	+

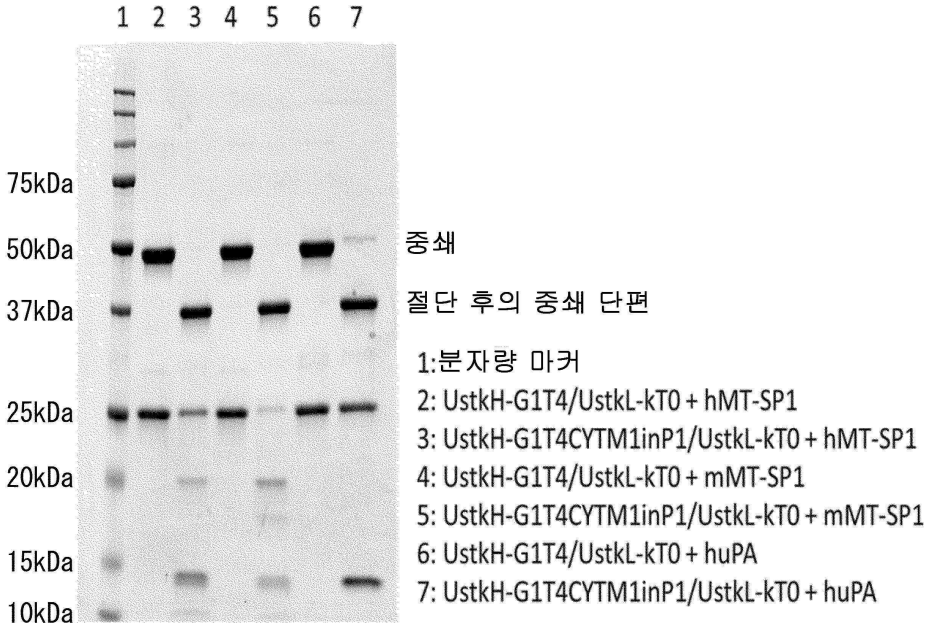
도면15


1 2 3
1: 분자량 마커
2: G7H-G1T4/ hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LT0
3: G7H-G1T4/ hCXCL10R75A.G4SGGGG.G7L-LT0 +huPA
75kDa
50kDa
37kDa
25kDa
20kDa
15kDa
10kDa
– 중쇄
– 경쇄

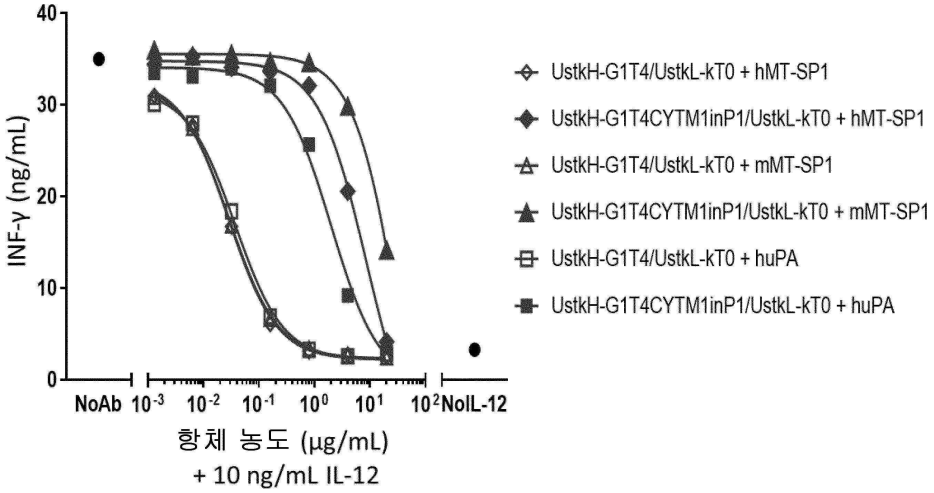
도면16


12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Luminescence
–
uPA(+)
–
uPA(+)
hCXCL10R75A-His
G7H-G1T4/
hCXCL10R75A. G4SGGGG. G7L-LT0

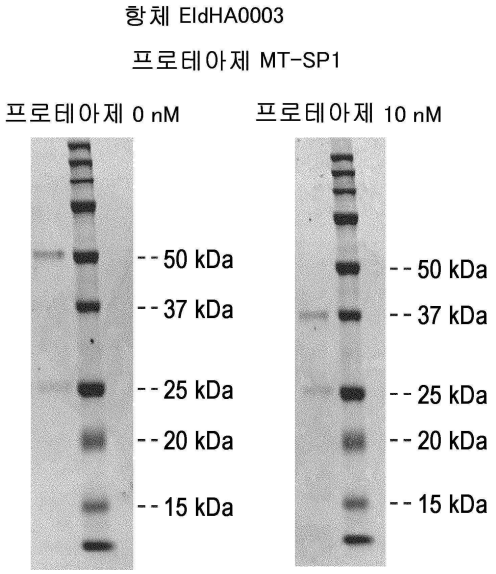
도면17


1 2 3 4 5 6 7
75kDa
50kDa
37kDa
25kDa
20kDa
15kDa
10kDa
중쇄
절단 후의 중쇄 단편
1:분자량 마커
2: UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + hMT-SP1
3: UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + hMT-SP1
4: UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + mMT-SP1
5: UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + mMT-SP1
6: UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + huPA
7: UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + huPA

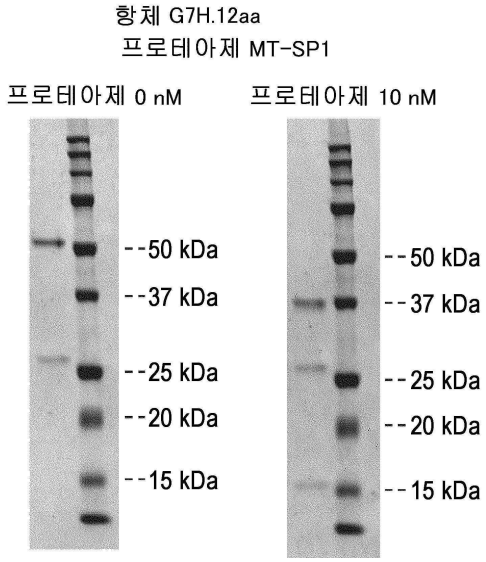
도면18


INF-γ (ng/mL)
40
30
20
10
0
NoAb
10-3
10-2
10-1
100
101
102
NoIL-12
항체 농도 (μg/mL)
+ 10 ng/mL IL-12
UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + hMT-SP1
UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + hMT-SP1
UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + mMT-SP1
UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + mMT-SP1
UstkH-G1T4/UstkL-kT0 + huPA
UstkH-G1T4CYTM1inP1/UstkL-kT0 + huPA

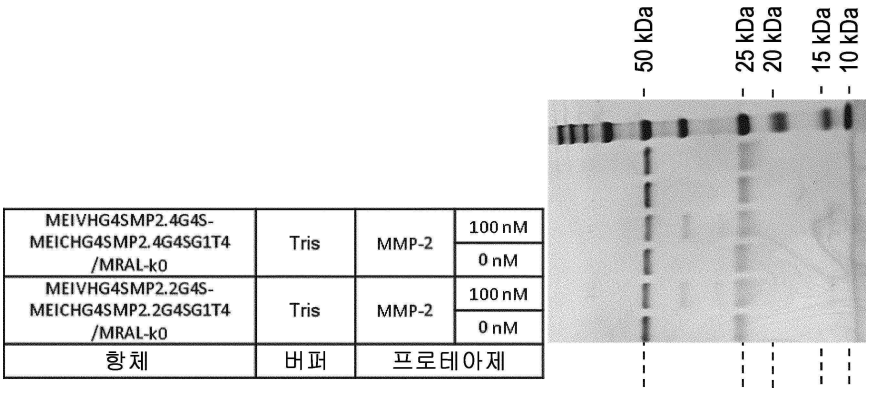
도면19a



도면19b

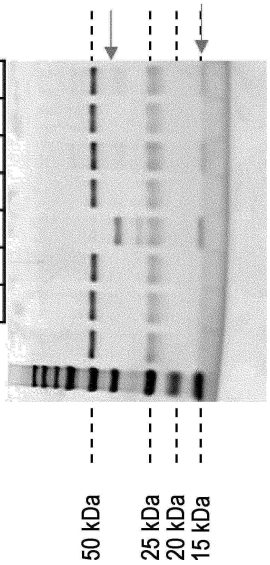


도면20a



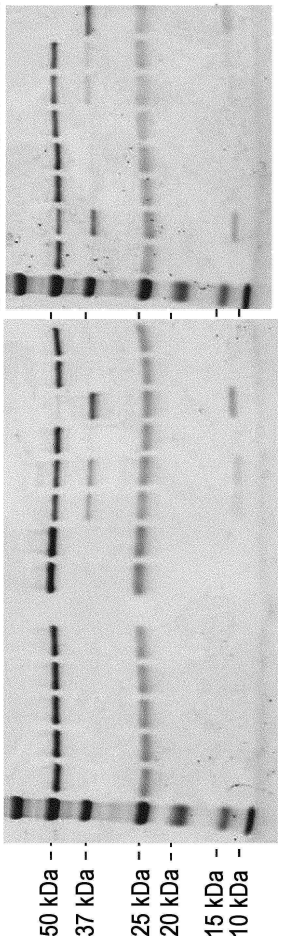
도면20b

MEIVHG4SMP9G4S-MEICHG4SMP9G4SG1T4/MRAL-k0	Tris	MMP-9	500 nM
			0 nM
MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEICHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0	Tris	MMP-9	500 nM
			0 nM
MEIVHG4SMP2MP9G4S-MEICHG4SMP2MP9G4SG1T4/MRAL-k0	Tris	MMP-2	500 nM
			0 nM
항체	버퍼	프로테아제	

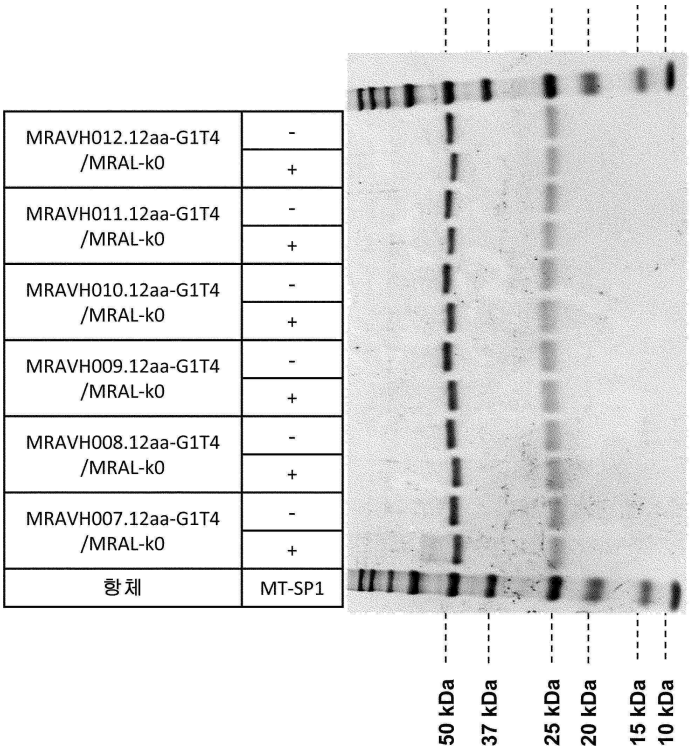


도면21

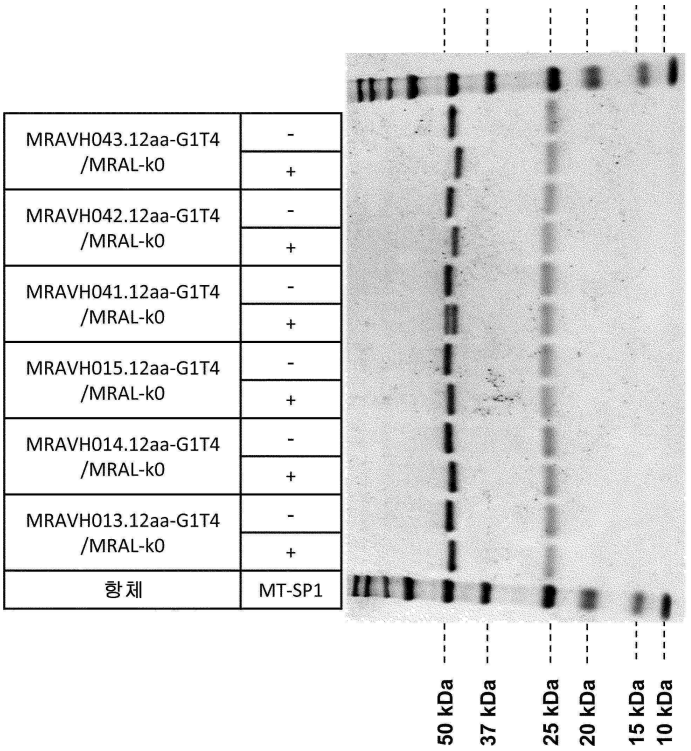
MEIVHMP7.2-MEIVHMP7.2G1T4/MRAL-k0	Assay buffer	MMP-7	50 nM
			0 nM
샘플	버퍼	프로테아제	
MEIVHMP2.3-MEIVHMP2.3G1T4/MRAL-k0	assay buffer	MMP-2	50 nM
			0 nM
샘플	버퍼	프로테아제	
MEIVHMP2.1-MEIVHMP2.1G1T4/MRAL-k0	Assay buffer	MMP-2	50 nM
			0 nM
샘플	버퍼	프로테아제	
MRAH-G1T4/MRAL-k0	assay buffer	MMP-9	50 nM
		MMP-7	50 nM
		MMP-2	50 nM
			0 nM
샘플	버퍼	프로테아제	



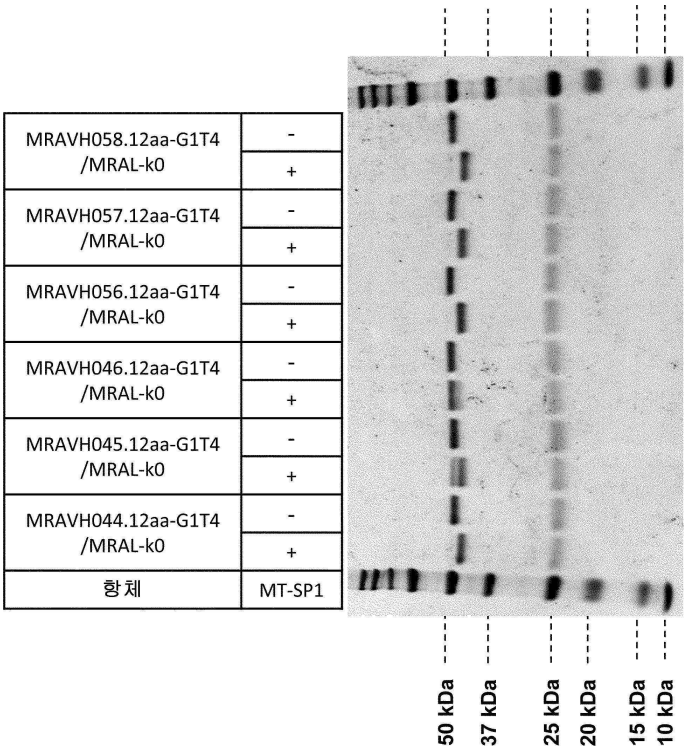
도면22a


MRAVH012.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH011.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH010.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH009.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH008.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH007.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

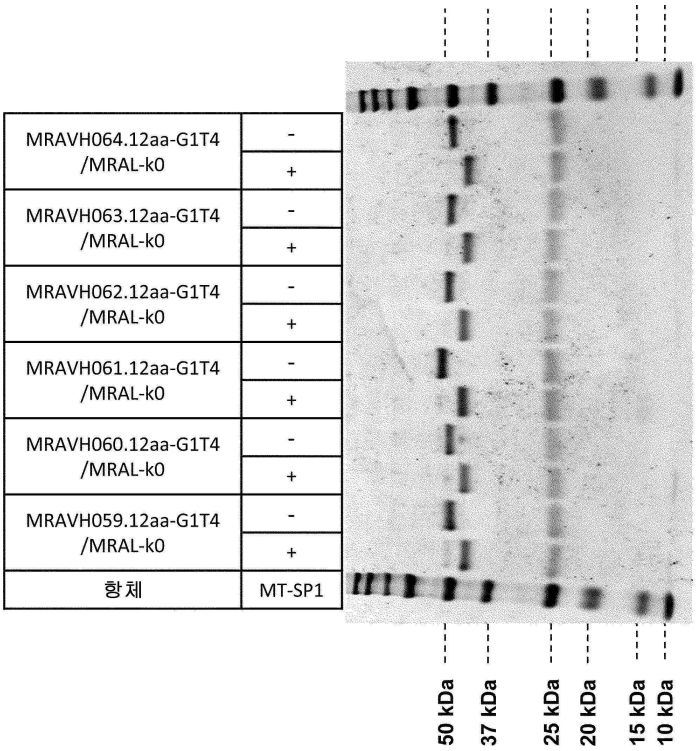
도면22b


MRAVH043.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH042.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH041.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH015.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH014.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH013.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

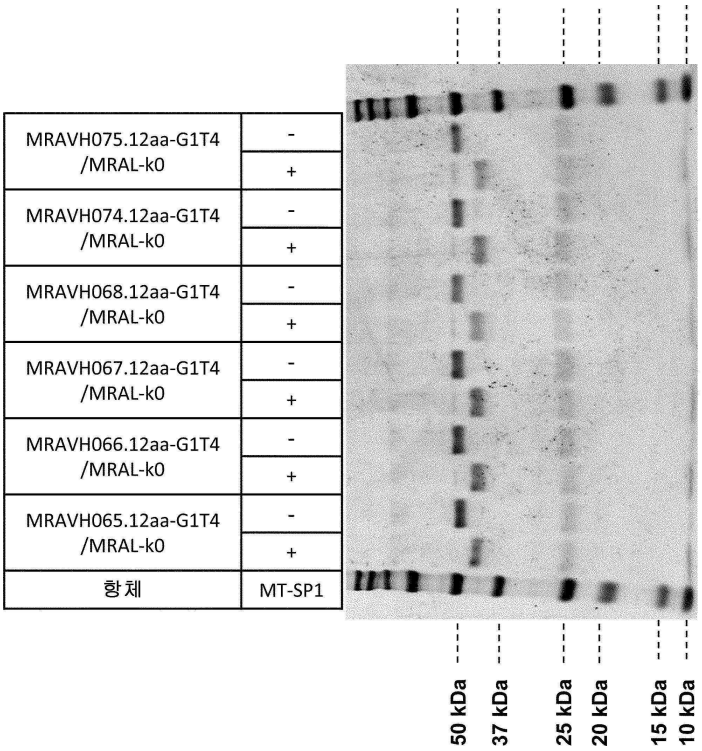
도면22c


MRAVH058.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH057.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH056.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH046.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH045.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH044.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

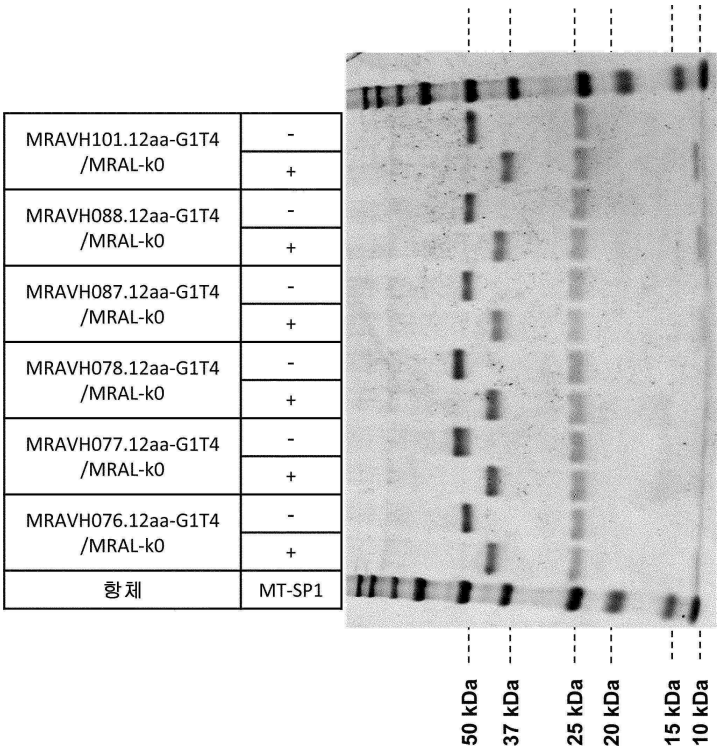
도면22d


MRAVH064.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH063.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH062.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH061.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH060.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH059.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

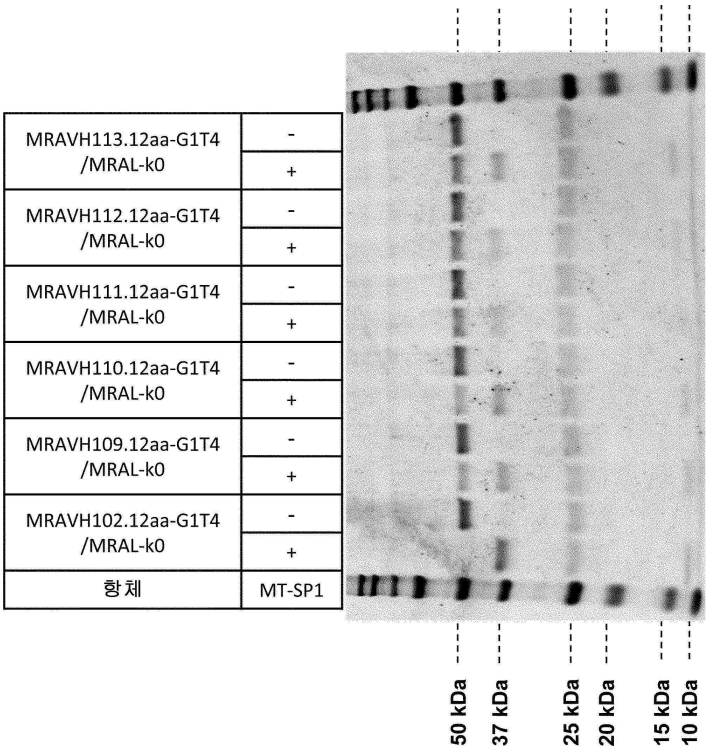
도면22e


MRAVH075.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH074.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH068.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH067.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH066.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH065.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

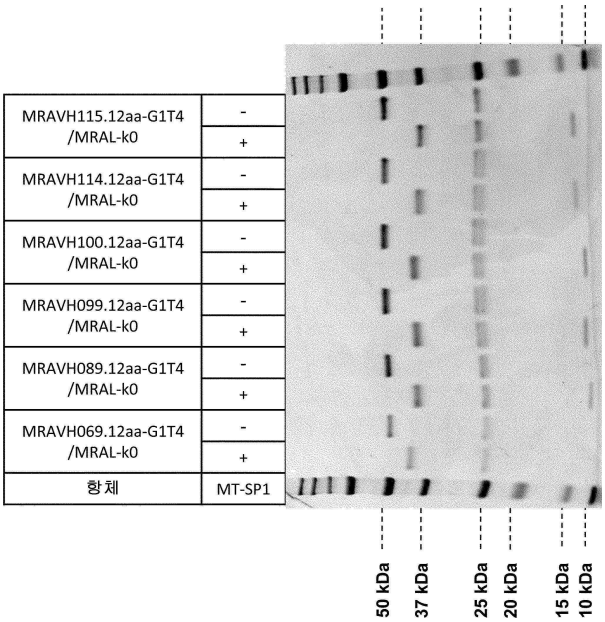
도면22f


MRAVH101.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH088.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH087.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH078.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH077.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH076.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

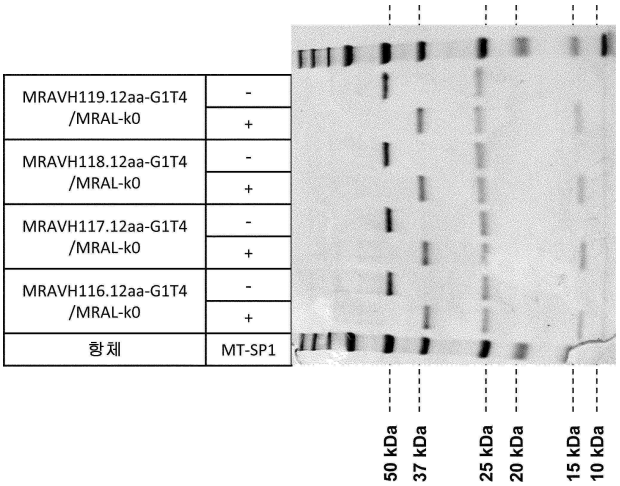
도면22g


MRAVH113.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH112.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH111.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH110.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH109.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH102.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

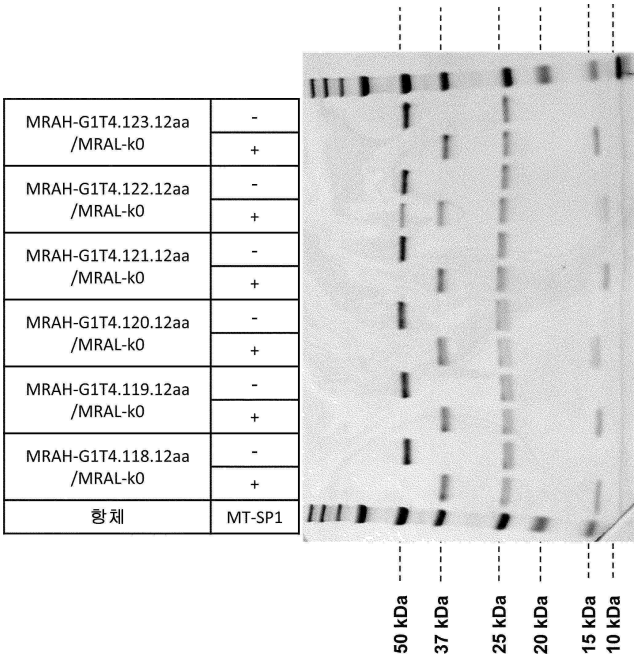
도면22h


MRAVH115.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH114.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH100.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH099.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH089.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH069.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

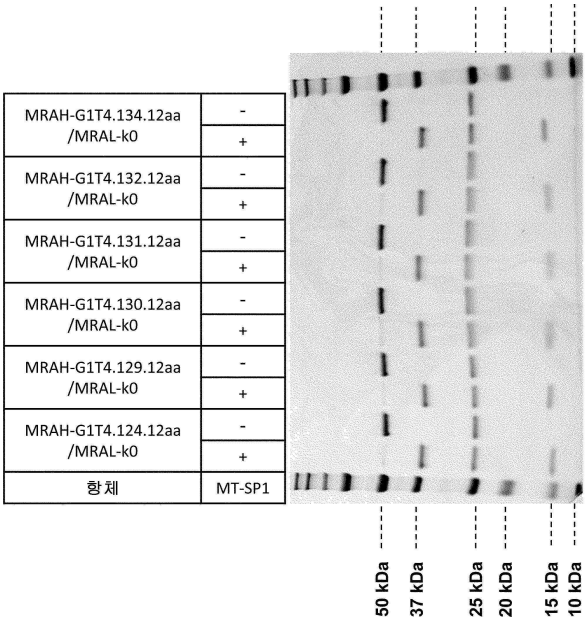
도면22i


MRAVH119.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH118.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH117.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAVH116.12aa-G1T4 /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

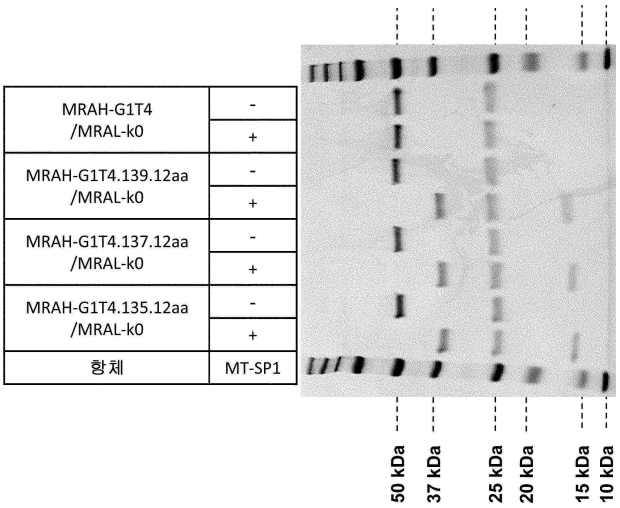
도면23a


MRAH-G1T4.123.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.122.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.121.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.120.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.119.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.118.12aa /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

도면23b


MRAH-G1T4.134.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.132.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.131.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.130.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.129.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.124.12aa /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

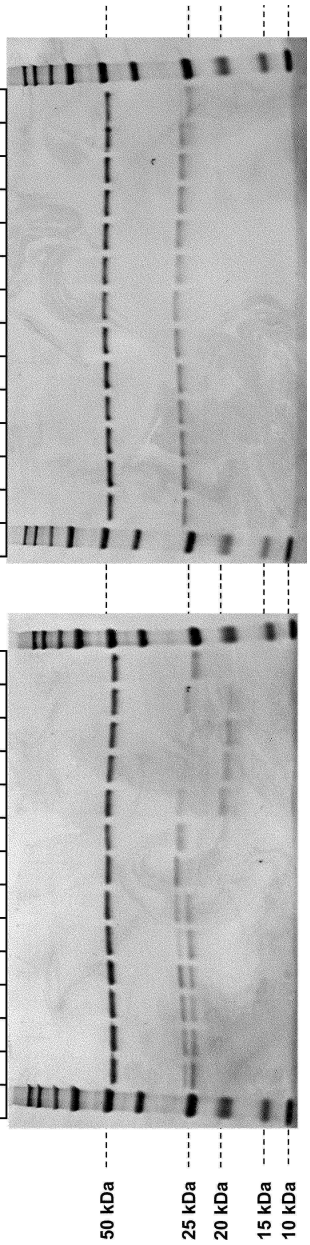
도면23c


MRAH-G1T4 /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.139.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.137.12aa /MRAL-k0
-
+
MRAH-G1T4.135.12aa /MRAL-k0
-
+
항체
MT-SP1
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa

도면24a

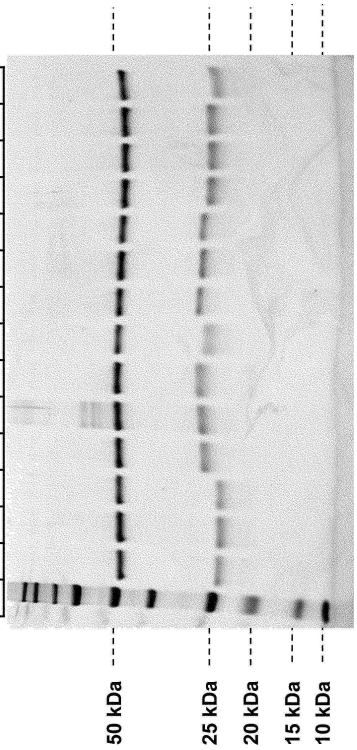
MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL052.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL051.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL050.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL049.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL041.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL013.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL012.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL011.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL010.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL009.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL008.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL007.12aa-k0	-
항체	MT-SP1

MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL052.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL051.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL050.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL049.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL041.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL013.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL012.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL011.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL010.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL009.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL008.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL007.12aa-k0	+
항체	MT-SP1



도면24b

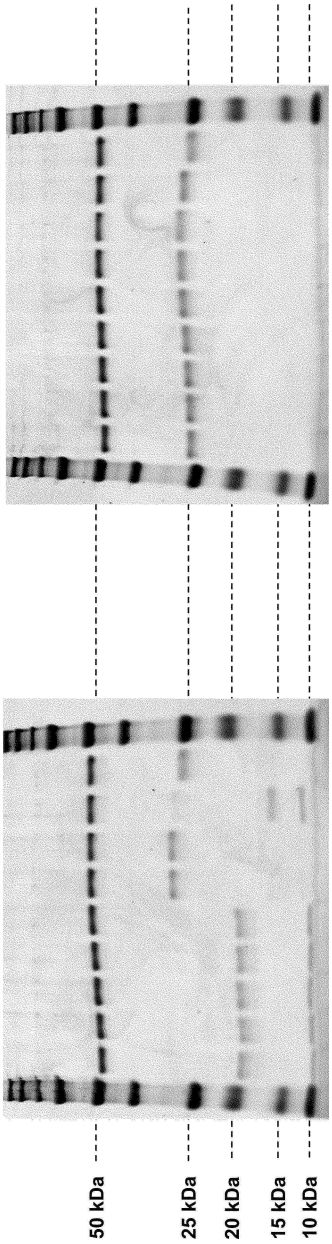
MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL044.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL042.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL040.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL017.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL016.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL014.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL044.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL042.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL040.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL017.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL016.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL014.12aa-k0	+
항체	MT-SP1



도면24c

MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL098.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL097.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL096.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL059.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL058.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL057.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL056.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL054.12aa-k0	-
항체	MT-SP1

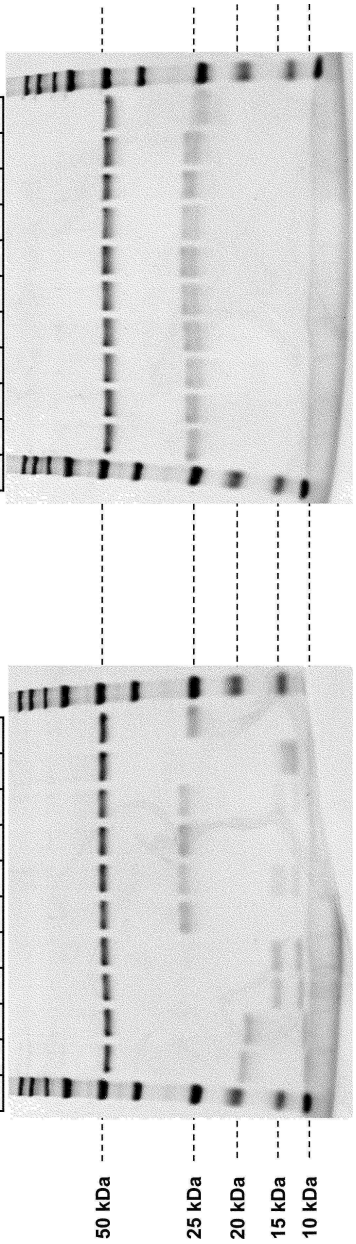
MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL098.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL097.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL096.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL059.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL058.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL057.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL056.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL054.12aa-k0	+
항체	MT-SP1



도면24d

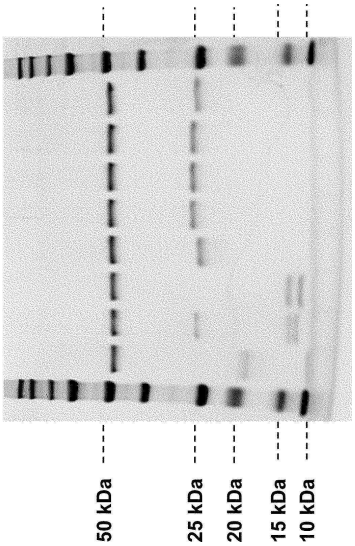
MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL106.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL104.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL103.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL102.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL101.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL100.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL099.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL060.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL055.12aa-k0	-
항체	MT-SP1

MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL106.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL104.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL103.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL102.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL101.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL100.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL099.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL060.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL055.12aa-k0	+
항체	MT-SP1



도면24e

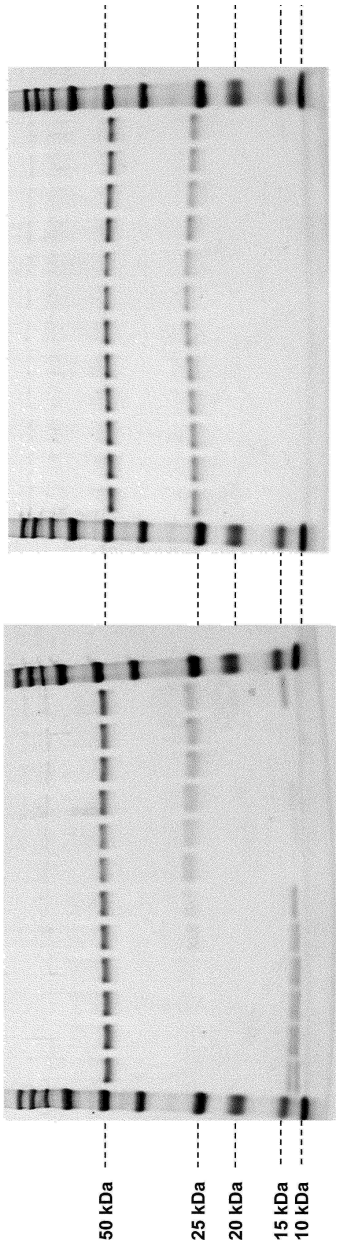
MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL107.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL105.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAVL053.12aa-k0	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL107.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL105.12aa-k0	+
MRAH-G1T4/MRAVL053.12aa-k0	+
항체	MT-SP1



도면25a

MRAH-G1T4/MRAL-k0.120.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.119.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.118.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.117.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.116.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.115.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.113.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.112.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.111.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.110.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.109.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.108.12aa	-
항체	MT-SP1

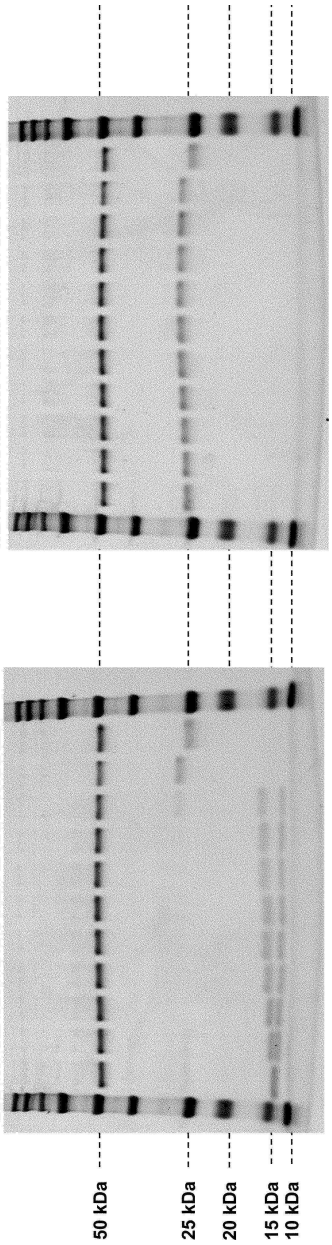
MRAH-G1T4/MRAL-k0.120.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.119.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.118.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.117.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.116.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.115.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.113.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.112.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.111.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.110.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.109.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.108.12aa	+
항체	MT-SP1



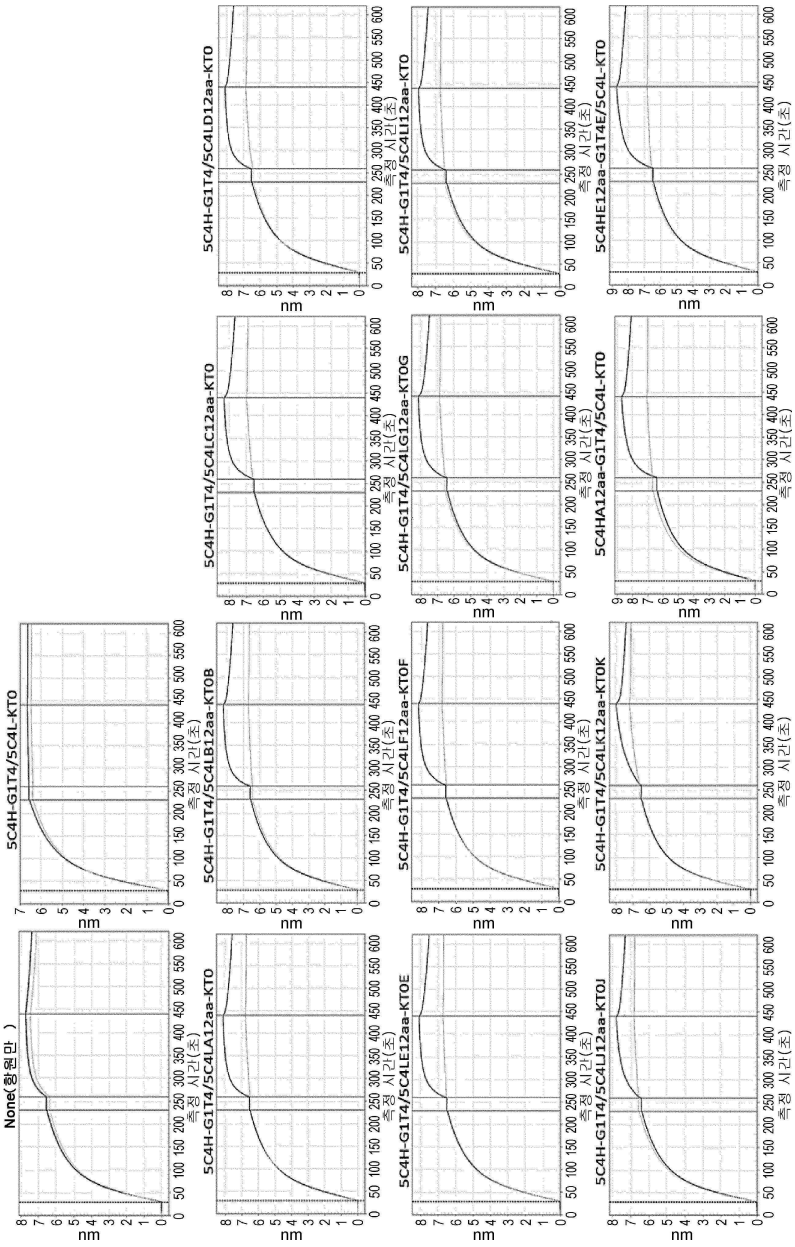
도면25b

MRAH-G1T4/MRAL-k0	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.130.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.129.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.128.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.127.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.126.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.125.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.124.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.123.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.122.12aa	-
MRAH-G1T4/MRAL-k0.121.12aa	-
항체	MT-SP1

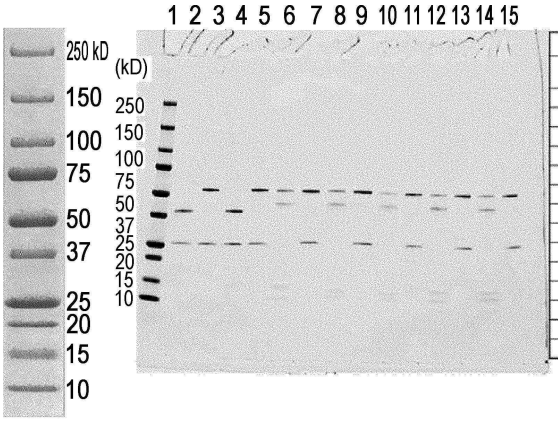
MRAH-G1T4/MRAL-k0	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.130.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.129.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.128.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.127.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.126.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.125.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.124.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.123.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.122.12aa	+
MRAH-G1T4/MRAL-k0.121.12aa	+
항체	MT-SP1



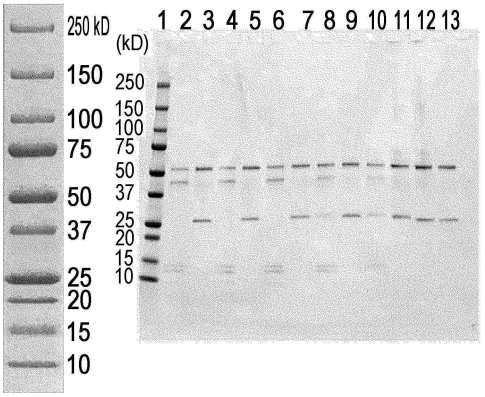
도면26


None(항원만)
5C4H-G1T4/5C4L-KTO
5C4H-G1T4/5C4LA12aa-KTO
5C4H-G1T4/5C4LB12aa-KTOB
5C4H-G1T4/5C4LE12aa-KTOE
5C4H-G1T4/5C4LF12aa-KTOF
5C4H-G1T4/5C4LJ12aa-KTOJ
5C4H-G1T4/5C4LK12aa-KTOK
5C4H-G1T4/5C4LC12aa-KTO
5C4H-G1T4/5C4LG12aa-KTOG
5C4HA12aa-G1T4/5C4L-KTO
5C4H-G1T4/5C4LD12aa-KTO
5C4H-G1T4/5C4LI12aa-KTO
5C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KTO
nm
측정 시간(초)

도면27

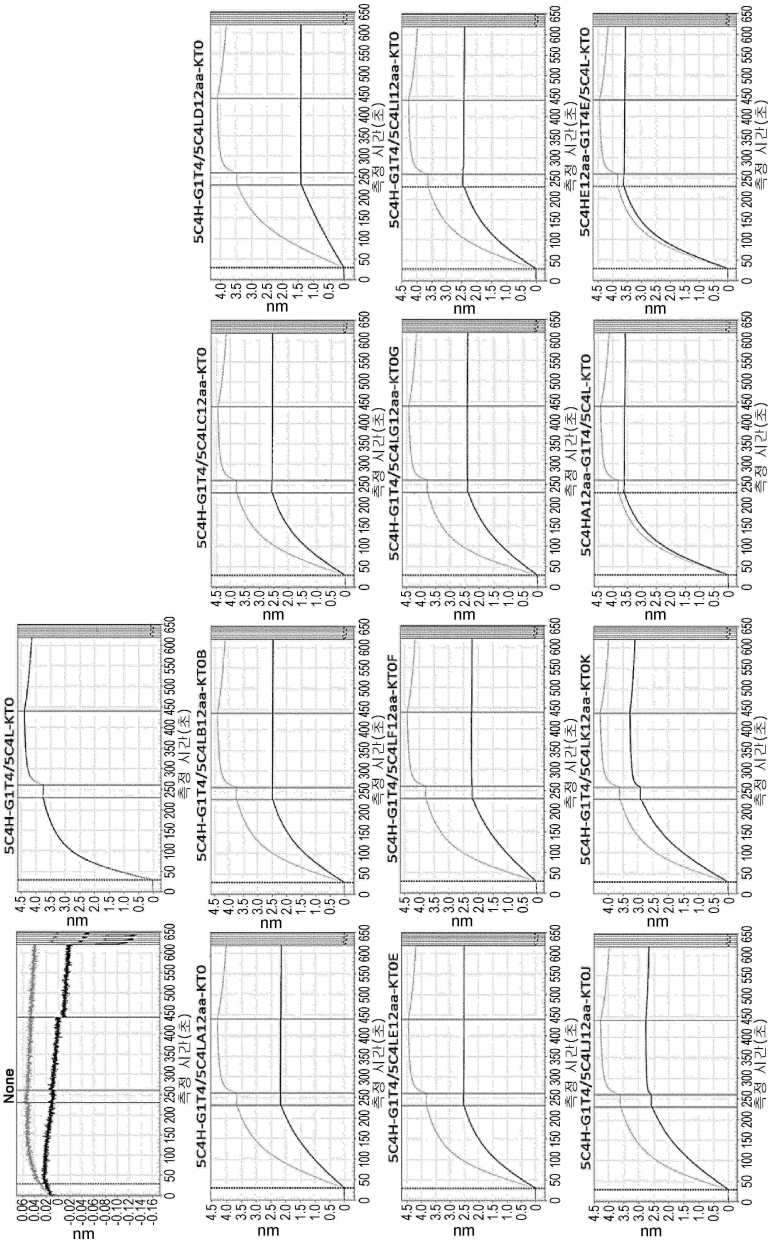


레인	Protease	샘플
1	-	M.W.Marker (Precision Plus(All Blue) (Bio-Rad #161-0373))
2	+	5C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0
3	-	
4	+	5C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KT0
5	-	
6	+	5C4H-G1T4/5C4LI12aa-KT0
7	-	
8	+	5C4H-G1T4/5C4LC12aa-KT0
9	-	
10	+	5C4H-G1T4/5C4LD12aa-KT0
11	-	
12	+	5C4H-G1T4/5C4LA12aa-KT0
13	-	
14	+	5C4H-G1T4/5C4LE12aa-KT0E
15	-	

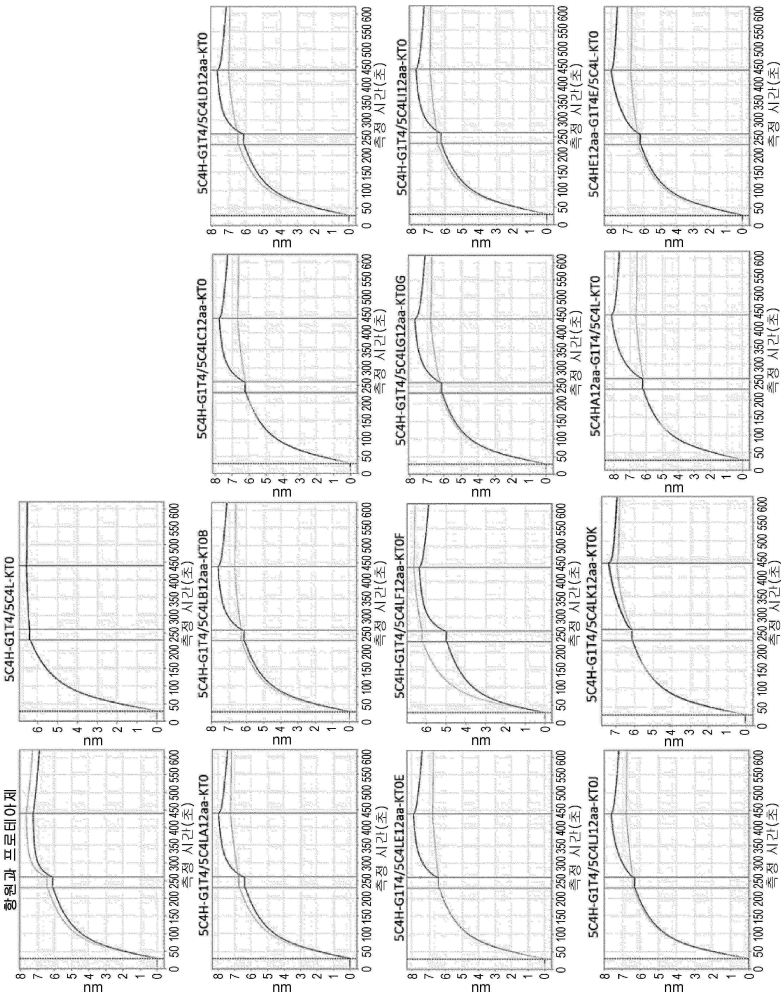


레인	Protease	샘플
1	-	M.W.Marker (Precision Plus(All Blue) (Bio-Rad #161-0373))
2	+	5C4H-G1T4/5C4LB12aa-KT0B
3	-	
4	+	5C4H-G1T4/5C4LF12aa-KT0F
5	-	
6	+	5C4H-G1T4/5C4LG12aa-KT0G
7	-	
8	+	5C4H-G1T4/5C4LJ12aa-KT0J
9	-	
10	+	5C4H-G1T4/5C4LK12aa-KT0K
11	-	
12	+	5C4H-G1T4/5C4L-KT0
13	-	

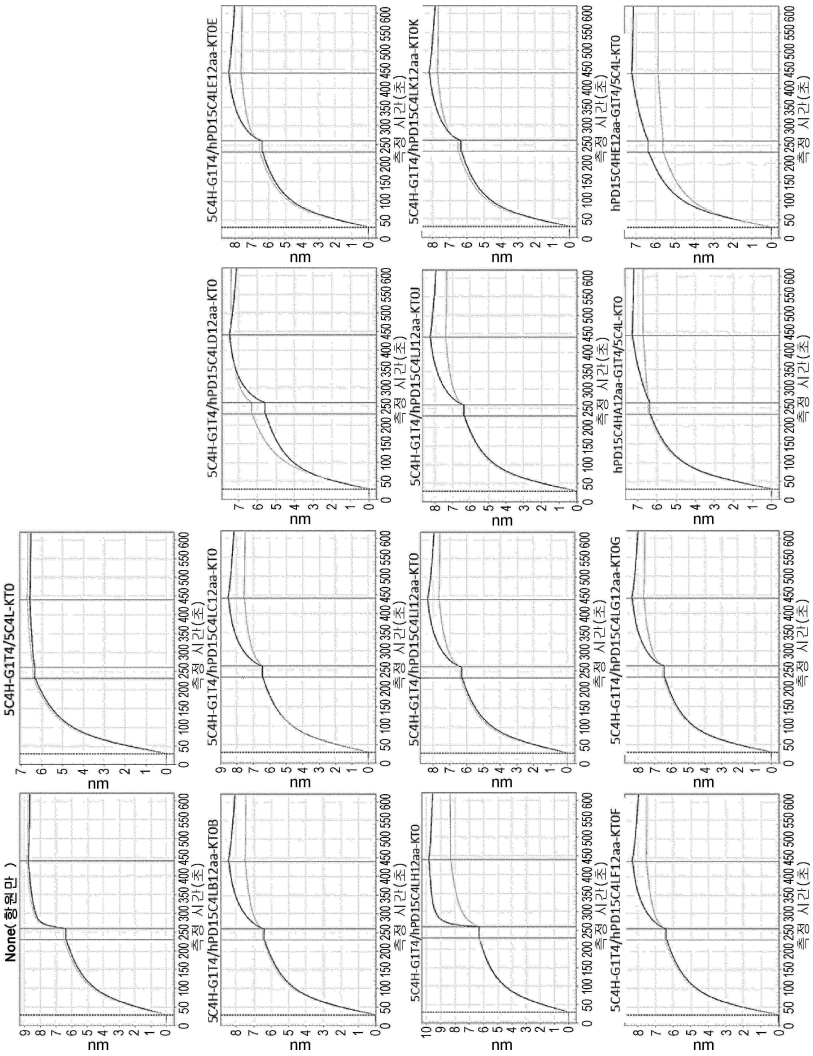
도면28


None
5C4H-G1T4/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/5C4LA12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LB12aa-KT0B
5C4H-G1T4/5C4LC12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LD12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LE12aa-KT0E
5C4H-G1T4/5C4LF12aa-KT0F
5C4H-G1T4/5C4LG12aa-KT0G
5C4H-G1T4/5C4LI12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LJ12aa-KT0J
5C4H-G1T4/5C4LK12aa-KT0K
5C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0
5C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KT0
nm
측정 시간(초)

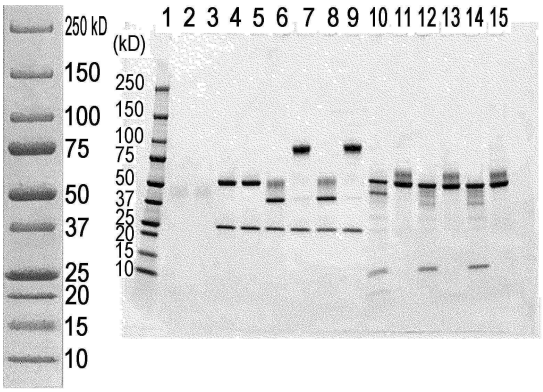
도면29


항원과 프로테아제
5C4H-G1T4/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/5C4LA12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LB12aa-KT0B
5C4H-G1T4/5C4LC12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LD12aa-KT0
5C4H-G1T4/5C4LE12aa-KT0E
5C4H-G1T4/5C4LF12aa-KT0F
5C4H-G1T4/5C4LG12aa-KT0G
5C4H-G1T4/5C4LH12aa-KT0H
5C4H-G1T4/5C4LI12aa-KT0
5C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0
5C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/5C4LK12aa-KT0K
5C4H-G1T4/5C4LJ12aa-KT0J
nm
측정 시간(초)

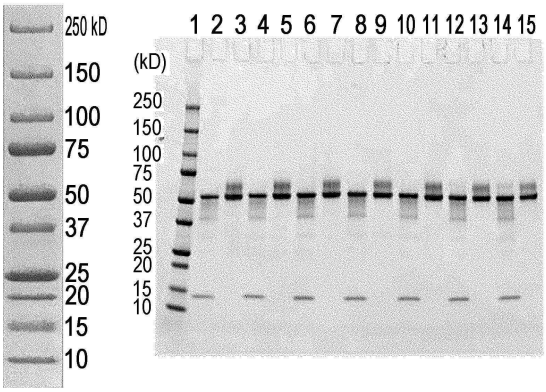
도면30


None(항원만)
5C4H-G1T4/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LB12aa-KT0B
5C4H-G1T4/hPD15C4LC12aa-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LH12aa-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LF12aa-KT0F
5C4H-G1T4/hPD15C4LG12aa-KT0G
5C4H-G1T4/hPD15C4LD12aa-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LI12aa-KT0J
hPD15C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LK12aa-KT0K
hPD15C4HE12aa-G1T4/5C4L-KT0
5C4H-G1T4/hPD15C4LE12aa-KT0E
nm
측정 시간(초)

도면31



레인	Protease	샘플
1	-	M.W.Marker(Precision Plus(All Blue) (Bio-Rad #161-0373))
2	+	PD1
3	-	
4	+	5C4H-G1T4/5C4L-KT0
5	-	
6	+	hPD15C4HA12aa-G1T4/5C4L-KT0
7	-	
8	+	hPD15C4HE12aa-G1T4E/5C4L-KT0
9	-	
10	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LH12aa-KT0
11	-	
12	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LI12aa-KT0
13	-	
14	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LC12aa-KT0
15	-	



레인	Protease	샘플
1	-	M.W.Marker (Precision Plus(All Blue) (Bio-Rad #161-0373))
2	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LD12aa-KT0
3	-	
4	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LE12aa-KT0E
5	-	
6	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LB12aa-KT0B
7	-	
8	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LF12aa-KT0F
9	-	
10	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LG12aa-KT0G
11	-	
12	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LJ12aa-KT0J
13	-	
14	+	5C4H-G1T4/hPD15C4LK12aa-KT0K
15	-	

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> Ligand binding molecule with adjustable ligand binding activity

<130> C1-A1615P

<150> JP 2016-229882

<151> 2016-11-28

<160> 537

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro

450

<210> 2

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 2

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 Ser Ser Ser

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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 3

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 4

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Asp Asn His Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 5

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

Gly Arg Ser Asp Asn His Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175

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

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

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

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 6

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Leu Ser Gly Arg Ser Asp

115 120 125

Asn His Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 7

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

370 375 380

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 8
<211> 460
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 8

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

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

100 105 110

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

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

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

290 295 300
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
305 310 315 320
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
325 330 335
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
340 345 350
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 9

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

```
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Leu
        115                 120                 125
Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
            340                 345                 350
```

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

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

<210> 10

<211

> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 10

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

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

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
305 310 315 320
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
325 330 335
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 11

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 12

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 13
<211> 460
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 13

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

35 40 45

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

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

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 14

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ser Asp Asn His Gly Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

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

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

<210> 15

<211

> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 15

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 Ser Ser Ser
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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Leu Ser Gly
100 105 110

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

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

<210> 16
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 16
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 Ser Ser Ser

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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln

165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

195 200 205

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

210 215 220

<210> 17

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 17

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 Ser Ser Ser
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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Leu Ser Gly Arg Ser
100 105 110

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

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
195 200 205

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 18

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 18

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 Ser Ser Ser
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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Leu Ser Gly Arg
100 105 110

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

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
195 200 205

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

210 215 220

<210> 19

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 19

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 Ser Ser Ser
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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Leu Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Asp Asn His Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
115 120 125

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
195 200 205

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 20

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 20

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 Ser Ser Ser
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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
115 120 125

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
195 200 205
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 21
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 21

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

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln

165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

195 200 205

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

210 215 220

<210> 22

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 22

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 Ser Ser Ser

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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
145 150 155 160

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
165 170 175

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
180 185 190

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
195 200 205

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 23

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 23

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

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

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

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

355 360 365

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

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

<210> 24
<211> 464
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

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

340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 25
<211> 466
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 25

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

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

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

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

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

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

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

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

<210> 26
<211> 468
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 26
Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Ser Pro

465

<210> 27

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

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

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

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

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 28
Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 29

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 30

Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser

1 5 10

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 31

Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

<210> 32

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 32

Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser

1 5 10 15

Gly Thr

<210>

33

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 34
Pro Leu Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 35
Val Pro Leu Ser Leu Thr Met Gly
1 5

<210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 36
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 37
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 37

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 38

Gly Ser Gly Gly

1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 39

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 40

Gly Ser Ser Gly

1

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 41

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 42

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 43

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 44

<211>

5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 44

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 45

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 46

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 46

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 47

Gly Ser Ser Gly Gly

1 5

<210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 48

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 49

Ser Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 50

<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 50
Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 51
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 52
Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 53
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 54

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 55

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

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

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 56
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 56
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 57
<211> 377
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 57
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

100 105 110
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125
Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 58

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

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

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

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 59

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 60
<211> 468
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 60

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

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

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

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Ser Pro

465

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 61

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser

1 5 10

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 62

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

1 5 10 15

Thr Lys Gly Pro

20

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 63

Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 64

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Thr Ser Thr Lys Gly Pro

20 25

<210> 65

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 66

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 67

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5 10

<210> 68

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 68

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn His

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 69

Gly Ala Gly Val Pro Met Ser Met Arg Gly Gly Ala Gly

1 5 10

<210> 70

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 70

Gly Ala Gly Ile Pro Val Ser Leu Arg Ser Gly Ala Gly

1 5 10

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 71

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 72

Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser

1 5 10

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 73

Pro Leu Gly Leu Trp Ala

1 5

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 74

Gly Ala Gly Arg Pro Phe Ser Met Ile Met Gly Ala Gly

1 5 10

<210> 75

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 75

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

1 5 10

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 76

Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly Ala Gly

1 5 10

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 77

Ala Ala Asn Leu Arg Asn

1 5

<210> 78

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 78

Ala Gln Ala Tyr Val Lys

1 5

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 79

Ala Ala Asn Tyr Met Arg

1 5

<210> 80

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 80

Ala Ala Ala Leu Thr Arg

1 5

<210> 81

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 81

Ala Gln Asn Leu Met Arg

1 5

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 82

Ala Ala Asn Tyr Thr Lys

1 5

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 83

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

1 5 10 15

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 84

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 85

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 86

Gly Ala Gly Ser Gly Arg Ser Ala Gly

1 5

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 87

Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 88

Gly Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 89

Ser Gly Lys Ser Ala

1 5

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 90

Ser Gly Arg Ser Ser

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 91

Ser Gly Arg Arg Ala

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 92

Ser Gly Arg Asn Ala

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 93

Ser Gly Arg Lys Ala

1 5

<210> 94

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 94

Gln Arg Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 95

Gly Ala Gly Ser Leu Leu Lys Ser Arg Met Val Pro Asn Phe Asn Ala

1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 96

Thr Gln Gly Ala Ala Ala

1 5

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 97

Gly Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 98

Gly Ala Gly Ala Ala Gly

1 5

<210> 99

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 99

Ala Ala Ala Ala Ala Gly

1 5

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 100

Leu Cys Gly Ala Ala Ile

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 101

Phe Ala Gln Ala Leu Gly

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 102

Leu Leu Gln Ala Asn Pro

1 5

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 103

Leu Ala Ala Ala Asn Pro

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 104

Leu Tyr Gly Ala Gln Phe

1 5

<210> 105

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 105

Leu Ser Gln Ala Gln Gly

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 106

Ala Ser Ala Ala Ser Gly

1 5

<210> 107

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 107

Phe Leu Gly Ala Ser Leu

1 5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400

> 108

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly

1 5

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 109

Leu Ala Gln Ala Thr Gly

1 5

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 110

Gly Ala Gly Ser Gly Val Val Ile Ala Thr Val Ile Val Ile Thr Ala

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 111

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly

1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 112

Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile

1 5

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 113

Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro

1 5

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 114

Tyr Val Ala Asp Ala Pro Lys

1 5

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 115

Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 116

Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 117

Gly Gln Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu

1 5 10

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 118

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp

1 5

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 119

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu

1 5 10

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 120

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 121

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 122

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 122

Ile Glu Gly Arg

1

<210> 123

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 123

Ile Asp Gly Arg

1

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 124

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 125

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> an artificially synthesized sequence

<400> 126

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala

1 5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 127

Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 128

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 129

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 130

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 131

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 132

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr

1 5

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 133

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser

1 5

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 134

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile

1 5

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 135

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln

1 5

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 136

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser

1 5

<210> 137

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 137

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 138

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 139

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 140

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 141

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly

1 5

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 142

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln

1 5

<210> 143

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 143

Leu Val Pro Arg Gly Ser

1 5

<210> 144

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 144

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

```
Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 145

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400

> 145

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 Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 146
<211> 461
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 146
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

435 440 445

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

450 455 460

<210> 147

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> an artificially synthesized sequence

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 148

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 148

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

<210> 150

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 150

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 151

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 151

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Trp Ala Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 152

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 152

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 153

<211> 463

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 153

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 154

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 154

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Ile Ala Gly Gln Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg
245 250 255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

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

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

405 410 415
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460
Pro
465

<210> 155

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 155

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Trp Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 156

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 156

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

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

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

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

405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 157

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

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

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

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

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 158

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 158

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 159

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 160
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 160
Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 161
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 162

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 163
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 163
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 164

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 165

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 166

<211>

131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 166

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

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

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

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

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

Val Ser Ser

130

<210> 167

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 168

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 169
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 169
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Ser Thr
1 5 10 15
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30
Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 170

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 171

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 172

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

35 40 45

Ala Asn Pro Arg Gly Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 173
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 173
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg
35 40 45
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 174

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Thr Ser Thr Ser Gly

35 40 45

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 175

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Thr Ser Thr Ser

35 40 45

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 176

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Thr Ser Thr

35 40 45

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 177
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 177
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Thr Ser
35 40 45
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 178

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 179

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 180

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 181
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 181
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Thr Ser Thr Ser Gly
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 182

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Thr Ser Thr Ser

50 55 60

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 183

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Thr Ser Thr

50 55 60

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 184

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 185
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 185
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Thr
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 186

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 187

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 188

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Val

65 70 75 80

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

<210> 189
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 189
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 190

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 191

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg

65 70 75 80

Gly Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 192

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

<210> 193
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 193
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 194

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 195

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 196

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 197
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 197
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 198

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 199

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 200

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

<210> 201
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 201
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 202

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 203

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 204

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

<210> 205
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 205
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 206

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 207

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 207

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 208

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

<210> 209
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 209
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Val Ser Ser

130

<210> 210

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 211

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 212

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

<210> 213
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 213
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Arg Gly Ser

130

<210> 214

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 214

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
115 120 125

Pro Arg Gly

130

<210> 215

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 215

Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Thr Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 216
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 216
Ala Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Lys
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
35 40 45
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

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

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340
<210> 217

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 217

Ala Ser Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
195 200 205

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

210 215 220

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 218
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 218
Ala Ser Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
35 40 45
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro
340

<210> 219

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 219

Ala Ser Thr Lys Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

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

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

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 220
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 220
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro

340

<210> 221

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 221

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro

340

<210> 222

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 222

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 223
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 223
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Thr Ser Thr
1 5 10 15
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

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

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

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

325 330 335

Ser Leu Ser Pro

340

<210> 224

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 224

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

1 5 10 15

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Lys Ser Thr Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

180 185 190

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 225
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 225
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Thr
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 226
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 226
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Ser Gly
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
35 40 45
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

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

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

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 227
<211> 340
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 227

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Gly
20 25 30

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro

340

<210> 228

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 228

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

20 25 30

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

35 40 45

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro
340

<210> 229

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 229

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
20 25 30

Arg Gly Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
35 40 45

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
50 55 60

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
65 70 75 80

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
85 90 95

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
100 105 110

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
115 120 125

Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
195 200 205
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro
340

<210> 230
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 230
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 231

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 231

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 232

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 232

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
1 5 10 15

Pro Arg Gly Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 233

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 233

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

Asn Pro Arg Gly Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 234

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 235

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 235

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 236

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 236

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ser Thr Ser Gly
1 5 10 15
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 237
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 237
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 238

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 238

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Thr
1 5 10 15

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 239

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 239

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Thr Ser
1 5 10 15

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Gly Asp Arg Val Thr

20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 240

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 240

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Thr

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Asp Arg Val Thr

20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 241

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asp Arg Val Thr

20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 242

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 242

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 243

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 243

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 244

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 244

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 Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

35 40 45

Pro Arg Gly Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 245

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 245

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
35 40 45

Asn Pro Arg Gly Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 246

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 246

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
35 40 45

Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 247

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 Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg

35 40 45

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 248

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 248

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 Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Thr Ser Thr Ser Gly

35 40 45

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 249

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 Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Thr Ser

35 40 45

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 250

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 250

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 Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Ser Thr

35 40 45

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 251

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Tyr Thr Ser

50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 252

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 253

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 253

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 254

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 254

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 255

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 255

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
50 55 60
Gly Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115
<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 256
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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
50 55 60
Arg Gly His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 257
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 257
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
50 55 60
Pro Arg Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 258
<211> 119
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 258

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
50 55 60

Asn Pro Arg Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 259

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 259

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

50 55 60

Ala Asn Pro Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 260

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 260

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg

50 55 60

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 261

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 261

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Pro Thr Ser Thr Ser Gly
50 55 60
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 262

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 262

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Pro Ser Thr Ser Thr Ser
50 55 60
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 263
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 263
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 264
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 264

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 265
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 265

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 266

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 266

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 267

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 267

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 268

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 268

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115

<210> 269

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 269

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

100 105 110

Arg Gly Lys Val Glu Ile Lys

115

<210> 270

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 270

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

100 105 110

Pro Arg Gly Val Glu Ile Lys

115

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 271

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
100 105 110
Asn Pro Arg Gly Glu Ile Lys
115

<210> 272

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 272

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

100 105 110

Ala Asn Pro Arg Gly Ile Lys

115

<210> 273

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 273

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg

100 105 110

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys

115

<210> 274

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 274

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

115

<210> 275

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 275

Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Val Ala
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 276

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 276

Arg Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Ala

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 277
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 277

Arg Thr Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 278
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 278

Arg Thr Val Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 279

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 279

Arg Thr Val Ala Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 280

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 280

Arg Thr Val Ala Ala Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5 10 15

Arg Gly Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 281

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 281

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

1 5 10 15

Asn Pro Arg Gly Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 282

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 282

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

1 5 10 15

Ala Asn Pro Arg Gly Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 283
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 283
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 284

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Thr Ser Thr Ser Gly
1 5 10 15

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 285

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 285

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 286

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 286

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Thr Ser Thr

1 5 10 15

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 287

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 287

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Thr Ser

1 5 10 15

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asp Glu Gln Leu Lys Ser

20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

115

<210> 288

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 288

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Thr

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Glu Gln Leu Lys Ser
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 289
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 289
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15
Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln Leu Lys Ser
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 290
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 290
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Lys Ser
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 291
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 291

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ser
20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 292

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 292

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser
20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 293
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 293
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20 25 30
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 294
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 294

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
20 25 30

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 295

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 295

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
20 25 30

Arg Gly Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 296
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 296
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
20 25 30
Pro Arg Gly Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
35 40 45
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
50 55 60
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
65 70 75 80

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
85 90 95
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
100 105 110
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
115

<210> 297

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 297

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 298

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 298

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 299

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 299

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 300

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 300

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 301

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 301

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 302
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 302
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 303
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 303
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 304
<211> 453

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 304
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Thr

115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 305

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 305

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 306

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 306

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

100 105 110

Asn Pro Arg Gly Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 307

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 307

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
100 105 110

Ala Asn Pro Arg Gly Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 308

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 308

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg

100 105 110

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 309

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 309

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 310

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 310

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ser Thr Ser

100 105 110

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 311

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 311

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Thr Ser Thr

100 105 110

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 312

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 312

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Thr Ser

100 105 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 313

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 313

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Thr

100 105 110

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 314

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 314

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 315

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 315

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 316

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 316

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

1 5 10 15

<210> 317

<211> 461

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 317

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu

435 440 445

Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

450 455 460

<210> 318

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> an artificially synthesized sequence

<400> 318

Met Ser Asp Glu Gly Pro Gly Thr Gly Pro Gly Asn Gly Leu Gly Glu

1 5 10 15

Lys Gly Asp Thr Ser Gly Pro Glu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Gln

20 25 30

Arg Arg Gly Gly Asp Asn His Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly

35 40 45

Arg Gly Gly Gly Arg Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Pro

50 55 60

Arg His Arg Asp Gly Val Arg Arg Pro Gln Lys Arg Pro Ser Cys Ile
65 70 75 80
Gly Cys Lys Gly Thr His Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly
85 90 95
Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly
100 105 110
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly

115 120 125
Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala
130 135 140
Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly
165 170 175
Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly

180 185 190
Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly
195 200 205
Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala
210 215 220
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala
225 230 235 240
Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly

245 250 255
Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly
260 265 270
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
275 280 285
Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
290 295 300
Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly

305 310 315 320

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly

340 345 350

Arg Arg Gly Arg Gly Arg Glu Arg Ala Arg Gly Gly Ser Arg Glu Arg

355 360 365

Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg Ser Pro

370 375 380

Ser Ser Gln Ser Ser Ser Ser Gly Ser Pro Pro Arg Arg Pro Pro Pro

385 390 395 400

Gly Arg Arg Pro Phe Phe His Pro Val Gly Glu Ala Asp Tyr Phe Glu

405 410 415

Tyr His Gln Glu Gly Gly Pro Asp Gly Glu Pro Asp Val Pro Pro Gly

420 425 430

Ala Ile Glu Gln Gly Pro Ala Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro Ser Thr

435 440 445

Gly Pro Arg Gly Gln Gly Asp Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly Gly Trp

450 455 460

Phe Gly Lys His Arg Gly Gln Gly Gly Ser Asn Pro Lys Phe Glu Asn

465 470 475 480

Ile Ala Glu Gly Leu Arg Ala Leu Leu Ala Arg Ser His Val Glu Arg

485 490 495

Thr Thr Asp Glu Gly Thr Trp Val Ala Gly Val Phe Val Tyr Gly Gly

500 505 510

Ser Lys Thr Ser Leu Tyr Asn Leu Arg Arg Gly Thr Ala Leu Ala Ile

515 520 525

Pro Gln Cys Arg Leu Thr Pro Leu Ser Arg Leu Pro Phe Gly Met Ala

530 535 540

Pro Gly Pro Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys

545 550 555 560

Tyr Phe Met Val Phe Leu Gln Thr His Ile Phe Ala Glu Val Leu Lys

565 570 575

Asp Ala Ile Lys Asp Leu Val Met Thr Lys Pro Ala Pro Thr Cys Asn

580 585 590

Ile Arg Val Thr Val Cys Ser Phe Asp Asp Gly Val Asp Leu Pro Pro

595 600 605

Trp Phe Pro Pro Met Val Glu Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp Asp Gly

610 615 620

Asp Asp Gly Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp Glu Gly Glu Glu Gly Gln

625 630 635 640

Glu

<210> 319

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 319

Met Val Leu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Ile His Thr Met Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Met Leu Ala Gln Pro Ala Met Ala Met Lys Asp Asn Thr Val

20 25 30

Pro Leu Lys Leu Ile Ala Leu Leu Ala Asn Gly Glu Phe His Ser Gly

35 40 45

Glu Gln Leu Gly Glu Thr Leu Gly Met Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys

50 55 60

His Ile Gln Thr Leu Arg Asp Trp Gly Val Asp Val Phe Thr Val Pro

65 70 75 80

Gly Lys Gly Tyr Ser Leu Pro Glu Pro Ile Gln Leu Leu Asn Ala Lys

85 90 95

Gln Ile Leu Gly Gln Leu Asp Gly Gly Ser Val Ala Val Leu Pro Val

100 105 110

Ile Asp Ser Thr Asn Gln Tyr Leu Leu Asp Arg Ile Gly Glu Leu Lys

115 120 125

Ser Gly Asp Ala Cys Ile Ala Glu Tyr Gln Gln Ala Gly Arg Gly Arg

130 135 140

Arg Gly Arg Lys Trp Phe Ser Pro Phe Gly Ala Asn Leu Tyr Leu Ser

145 150 155 160

Met Phe Trp Arg Leu Glu Gln Gly Pro Ala Ala Ala Ile Gly Leu Ser

165 170 175

Leu Val Ile Gly Ile Val Met Ala Glu Val Leu Arg Lys Leu Gly Ala

180 185 190

Asp Lys Val Arg Val Lys Trp Pro Asn Asp Leu Tyr Leu Gln Asp Arg

195 200 205

Lys Leu Ala Gly Ile Leu Val Glu Leu Thr Gly Lys Thr Gly Asp Ala

210 215 220

Ala Gln Ile Val Ile Gly Ala Gly Ile Asn Met Ala Met Arg Arg Val

225 230 235 240

Glu Glu Ser Val Val Asn Gln Gly Trp Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gly

245 250 255

Ile Asn Leu Asp Arg Asn Thr Leu Ala Ala Met Leu Ile Arg Glu Leu

260 265 270

Arg Ala Ala Leu Glu Leu Phe Glu Gln Glu Gly Leu Ala Pro Tyr Leu

275 280 285

Ser Arg Trp Glu Lys Leu Asp Asn Phe Ile Asn Arg Pro Val Lys Leu

290 295 300

Ile Ile Gly Asp Lys Glu Ile Phe Gly Ile Ser Arg Gly Ile Asp Lys

305 310 315 320

Gln Gly Ala Leu Leu Leu Glu Gln Asp Gly Ile Ile Lys Pro Trp Met

325 330 335

Gly Gly Glu Ile Ser Leu Arg Ser Ala Glu Lys

340 345

<210> 320

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 320

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln
145

<210> 321

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 321

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 322

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 322

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

100 105 110

Pro Arg Gly Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 323
<211> 625
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 323
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
165 170 175
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu
180 185 190

Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met His Trp
195 200 205
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp
210 215 220
Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
225 230 235 240
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn
245 250 255

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Asp
260 265 270
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr
275 280 285
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
290 295 300
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
305 310 315 320

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
325 330 335
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
340 345 350
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
355 360 365
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
370 375 380

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

385 390 395 400

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg

405 410 415

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

420 425 430

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

435 440 445

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

450 455 460

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

465 470 475 480

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

485 490 495

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

500 505 510

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

515 520 525

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

530 535 540

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

545 550 555 560

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

565 570 575

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

580 585 590

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

595 600 605

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

610 615 620

Pro

625

<210> 324

<211> 625

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 324

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
165 170 175

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu
180 185 190

Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met His Trp
195 200 205

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp
210 215 220
Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
225 230 235 240
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn
245 250 255

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Asp
260 265 270
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Ser
275 280 285
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Thr Lys Gly Pro Ser
290 295 300
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
305 310 315 320

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
325 330 335
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
340 345 350
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
355 360 365
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
370 375 380

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
385 390 395 400
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg
405 410 415
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
420 425 430
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
435 440 445

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

450 455 460

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
465 470 475 480

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
485 490 495

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
500 505 510

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
515 520 525

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
530 535 540

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
545 550 555 560

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
565 570 575

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
580 585 590

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
595 600 605

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
610 615 620

Pro
625

<210> 325

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 325

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

```
            20                  25                  30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
        35                  40                  45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
    50                  55                  60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
                85                  90                  95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
            100                 105                 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
        115                 120                 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
    130                 135                 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
                165                 170                 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
            180                 185                 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
        195                 200                 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
    210                 215                 220
Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225                 230                 235                 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
                245                 250                 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
            260                 265                 270
```

Gly Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val
275 280 285
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395
<210> 326
<211> 398
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 326
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270
Gly Thr Lys Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
275 280 285

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

325 330 335

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

355 360 365

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385 390 395

<210> 327

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 327

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220
Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270
Gly Thr Lys Val Glu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
275 280 285
Gly Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395

<210> 328

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 328

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270
Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
275 280 285

Arg Gly Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
370 375 380
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395
<210> 329
<211> 398
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 329

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220
Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

225 230 235 240

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln

260 265 270

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

275 280 285

Asn Pro Arg Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

290 295 300

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

325 330 335

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

355 360 365

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385 390 395

<210> 330

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 330

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

```
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
        35                  40                  45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
    50                  55                  60
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
                85                  90                  95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
            100                 105                 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
        115                 120                 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
    130                 135                 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
                165                 170                 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
            180                 185                 190
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
        195                 200                 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
    210                 215                 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225                 230                 235                 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
                245                 250                 255
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
            260                 265                 270
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
```

275 280 285

Ala Asn Pro Arg Gly Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
370 375 380
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395

<210> 331
<211> 398
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 331

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg
275 280 285

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

325 330 335

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

355 360 365

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385 390 395

<210> 332

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 332

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Thr Ser Thr Ser Gly
275 280 285

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395

<210> 333

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 333

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220
Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
260 265 270
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Thr Ser Thr Ser
275 280 285
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
290 295 300
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
325 330 335
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
340 345 350
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
355 360 365
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
385 390 395

<210> 334

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 334

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
165 170 175

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
180 185 190

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
195 200 205

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
210 215 220

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

225 230 235 240

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln

260 265 270

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Thr Ser Thr

275 280 285

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

290 295 300

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

305 310 315 320

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

325 330 335

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

340 345 350

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

355 360 365

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

370 375 380

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385 390 395

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210

> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 345

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 356

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Asn

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly

245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455 460

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400

> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 367

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ser Ile Thr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Thr Pro Met Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Arg Phe Asp Val Ser Asp Leu Leu Thr Asp Lys Pro
100 105 110
Lys Val Thr Ile Asn Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125
Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
130 135 140

Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
145 150 155 160
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165 170 175
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
180 185 190
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
210 215 220
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
245 250 255
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
290 295 300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

340 345 350

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

370 375 380

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 368

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 368

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Ser Ile Thr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Thr Pro Met Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Arg Phe Asp Val Ser Asp Leu Leu Thr Asp Lys Pro

100 105 110

Lys Val Thr Ile Asn Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

130 135 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser

245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

420 425 430

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455 460

<210> 369

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 369

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 370
<211> 77
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 370

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn
1 5 10 15
Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala
20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys
35 40 45
Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu
50 55 60
Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Ala Ser Pro
65 70 75

<210> 371
<211> 302
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 371
Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn

1 5 10 15
Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala
20 25 30
Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys
35 40 45
Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu
50 55 60
Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Ala Ser Pro Gly Gly Gly

65 70 75 80
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
85 90 95
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
100 105 110
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly
115 120 125

Ala Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly

130 135 140

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu

145 150 155 160

Val Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala

165 170 175

Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

180 185 190

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe

195 200 205

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys

210 215 220

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala

225 230 235 240

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys

245 250 255

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro

260 265 270

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu

275 280 285

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

290 295 300

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 373

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn

1 5 10 15

Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala

20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys

35 40 45

Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu

50 55 60

Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Ala Ser Pro His His His

65 70 75 80

His His His His His

85

<210> 374

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 374

Ser Phe Ser Ile Thr

1 5

<210> 375

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 375

Glu Ile Thr Pro Met Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 376

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 376

Asp Gly Arg Phe Asp Val Ser Asp Leu Leu Thr Asp Lys Pro Lys Val

1 5 10 15

Thr Ile Asn Tyr Asn Gly Met Asp Val

20 25

<210> 377

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 377

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 378

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 378

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 379

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 379

Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val

1 5 10

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 380

Asn Asn Gly Met His

1 5

<210> 381

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 381

Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 382

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 382

Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 383

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 383

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 384

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 384

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 385

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

<210> 386

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 386

Thr Tyr Trp Leu Gly

1 5

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 387

Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 388

Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 389

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 390

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 390

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 391

Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 392

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> an artificially synthesized sequence

<400> 392

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 393

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 393

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 394

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 394

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 395

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 395

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 396

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 396

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 397

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 398

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 398

Ser Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 399

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 399

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 400

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 401

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> an artificially synthesized sequence

<400> 402

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 403

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 404

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 404

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

1 5 10 15

Pro Arg Gly Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 405

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 405

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro Arg Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 406

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 406

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
1 5 10 15

Ala Asn Pro Arg Gly Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 407

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 407

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 408
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 408

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Thr Ser Thr Ser Gly
1 5 10 15
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30
Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60
Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 409

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 409

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Thr Ser Thr Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 410
<211> 459

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 410
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Ser Thr
1 5 10 15
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30
Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60
Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 411

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 411

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Thr Ser

1 5 10 15

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Gln Thr Leu Ser Leu

20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 412

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 412

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Thr

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser
35 40 45

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 413

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 413

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

35 40 45

Ala Asn Pro Arg Gly Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 414
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 414
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg
35 40 45
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60
Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 415

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 415

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Thr Ser Thr Ser Gly

35 40 45

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 416
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 416
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Thr Ser Thr Ser

35 40 45
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
50 55 60
Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 417

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 417

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Thr Ser Thr

35 40 45

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 418
<211> 459

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 418
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Thr Ser
35 40 45
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

50 55 60

Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 419

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 419

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 420
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 420
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
50 55 60
Ala Asn Pro Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 421

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 421

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg
50 55 60
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 422
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 422
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Thr Ser Thr Ser Gly

50 55 60

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 423

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 423

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Thr Ser Thr Ser

50 55 60

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 424

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 424

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Thr Ser Thr
50 55 60
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80
Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 425

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 425

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Thr Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 426

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 426

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Thr

50 55 60

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 427

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 427

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ser Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 428

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 428

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Arg Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 429

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 429

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Val
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 430

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 430

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val

65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 431

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 431

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
65 70 75 80

Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 432

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 432

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg

65 70 75 80

Gly Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 433

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 433

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg

65 70 75 80

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 434
<211> 459

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 434
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ser Gly
65 70 75 80
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 435

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 435

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

```
        115                 120                 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
    130                 135                 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145                 150                 155                 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
                165                 170                 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
            180                 185                 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
        195                 200                 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
    210                 215                 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225                 230                 235                 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
                245                 250                 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            260                 265                 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
        275                 280                 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
    290                 295                 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305                 310                 315                 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
                325                 330                 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
            340                 345                 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
        355                 360                 365
```

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 436
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 436
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ser Thr

65 70 75 80
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser
85 90 95
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 437

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 437

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Phe Ser Leu Arg Leu Ser

85 90 95

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455
<210> 438
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 438
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

85 90 95

Pro Arg Gly Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 439

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 439

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

85 90 95

Asn Pro Arg Gly Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 440
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 440
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
85 90 95
Ala Asn Pro Arg Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 441

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 441

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

```
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu
            100                 105                 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
        115                 120                 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145                 150                 155                 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
                165                 170                 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
            180                 185                 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
        195                 200                 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
    210                 215                 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225                 230                 235                 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
                245                 250                 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            260                 265                 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
        275                 280                 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
    290                 295                 300
```

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 442
<211> 459

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 442
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
100 105 110
Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 443

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 443

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

```
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
            100                 105                 110
Gly Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
        115                 120                 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
    130                 135                 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145                 150                 155                 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
                165                 170                 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
            180                 185                 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
        195                 200                 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
    210                 215                 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225                 230                 235                 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
                245                 250                 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            260                 265                 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
```

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 444
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 444
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

100 105 110

Arg Gly Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 445

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 445

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Thr Ser Thr

100 105 110

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 446
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 446

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Thr Ser
100 105 110
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 447

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 447

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Thr
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 448

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 448

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 449

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 449

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 450

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 450

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 451

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 451

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 452

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 452

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 453
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 453
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
115 120 125
Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 454

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 454

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
115 120 125

Arg Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 455

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 455

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

115 120 125

Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 456
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 456
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
115 120 125

Asn Pro Arg Gly Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 457

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 457

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

115 120 125

Ala Asn Pro Arg Gly Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 458

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 458

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg

115 120 125

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 459

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 459

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 460
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 460
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Thr Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 461

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 461

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Thr Ser Thr

115 120 125

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 462
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 462
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Thr Ser
115 120 125
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Phe Pro Leu Ala Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 463

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 463

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro
130 135 140
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225 230 235 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 464
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 464
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

130 135 140

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 465
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 465
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

```
            20                  25                  30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
    130                 135                 140

Gly Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145                 150                 155                 160
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
                165                 170                 175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
            180                 185                 190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
        195                 200                 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
    210                 215                 220
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
225                 230                 235                 240
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
                245                 250                 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 466
<211> 459

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 466
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

130 135 140

Arg Gly Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 467

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 467

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

130 135 140

Asn Pro Arg Gly Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 468
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 468

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser

130 135 140

Ala Asn Pro Arg Gly Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 469

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 469

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
275 280 285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 470
<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 470

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
145 150 155 160

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
165 170 175

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
180 185 190

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
195 200 205

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

210 215 220

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

340 345 350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 471

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 471

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
1 5 10 15

Pro Arg Gly Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 472

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 472

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro Arg Gly Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 473
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 473
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
1 5 10 15
Ala Asn Pro Arg Gly Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 474
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 474
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 475
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 475
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ser Thr Ser Gly
1 5 10 15
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 476
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 477
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 477

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Thr
1 5 10 15
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 478

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 478

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Thr Ser
1 5 10 15

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 479

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 479

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Thr

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Asp Arg Val Thr

20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 480
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 480

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Asp Arg Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 481
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 481
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Val Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 482
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 482
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Thr
20 25 30
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 483
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 483
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
35 40 45

Pro Arg Gly Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 484
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 484
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
35 40 45
Asn Pro Arg Gly Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 485

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 485

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
35 40 45

Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 486

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 486

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg
35 40 45

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 487
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 487
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Thr Ser Thr Ser Gly
35 40 45
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 488
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 488
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Thr Ser
35 40 45
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 489
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 489
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Ser Thr
35 40 45
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 490
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 490
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Tyr Thr Ser
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 491
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 491

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 492
<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 492

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser
50 55 60

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 493

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 493

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
50 55 60
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 494

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 494

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg

50 55 60

Gly Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 495

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 495

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 Asp Ile Ser Ser 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 Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

50 55 60

Arg Gly His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 496
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 496
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
50 55 60
Pro Arg Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 497
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 497
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
50 55 60
Asn Pro Arg Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 498
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 498
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
50 55 60
Ala Asn Pro Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 499
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 499

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg
50 55 60

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys

225

<210> 500

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 500

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Pro Thr Ser Thr Ser Gly
50 55 60

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 501
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 501

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser Gly Val Pro Ser Thr Ser Thr Ser
50 55 60
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 502
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 502
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 503
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 503
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Phe Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 504
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 504
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 505
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 505
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 506
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 506

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 507

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 507

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
100 105 110

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 508

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 508

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

100 105 110

Arg Gly Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 509

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 509

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn

100 105 110

Pro Arg Gly Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 510

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 510

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala

100 105 110

Asn Pro Arg Gly Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 511
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 511
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
100 105 110
Ala Asn Pro Arg Gly Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 512
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 512
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg
100 105 110
Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 513
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 513

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225
<210> 514

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 514

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ser Thr Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 515

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 515

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Thr Ser Thr
100 105 110

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 516

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 516

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Thr Ser
100 105 110
Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 517
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 517
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Thr
100 105 110

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 518
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 518
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 519
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 519
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val Phe
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 520
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 520
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Phe
115 120 125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 521
<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 521

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 522

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 522

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
115 120 125

Gly Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 523
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 523
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
115 120 125

Arg Gly Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 524
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 524
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
115 120 125
Pro Arg Gly Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 525
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 525
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala
115 120 125
Asn Pro Arg Gly Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 526
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 526
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser
115 120 125
Ala Asn Pro Arg Gly Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 527
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 527

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Thr Ser Thr Ser Gly Arg
115 120 125

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 528
<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 528

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Thr Ser Thr Ser Gly
115 120 125

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 529

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 529

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Thr Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 530

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 530

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Thr Ser Thr

115 120 125

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

210 215 220

Glu Cys

225

<210> 531

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 531

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Thr Ser

115 120 125

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 532
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 532
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Thr
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225
<210> 533
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 533
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Thr Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys
225

<210> 534
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> an artificially synthesized sequence
<400> 534
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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys
225

<210> 535
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 535

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 Asp Ile Ser Ser 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 Ser 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 Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ser Val
130 135 140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145 150 155 160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220
Glu Cys

225

<210> 536

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> an artificially synthesized sequence

<400> 536

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 537

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr

1 5