



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0127407
(43) 공개일자 2018년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70575 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7029745
(22) 출원일자(국제) 2017년03월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년10월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/022789
(87) 국제공개번호 WO 2017/161173
국제공개일자 2017년09월21일
(30) 우선권주장
62/309,352 2016년03월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
메리맥 파마슈티컬즈, 인크.
미국 02139-1670 메사추세츠 캄브리지 원 켄달 스
퀘어 스위트 비7201
(72) 발명자
마르칸토니오 다이아나 홍-이 카이
미국 01742 매사추세츠주 콘코드 해링턴 애비뉴
337
사진스키 스티븐 엘
미국 02176 매사추세츠주 멜로즈 다몬 애비뉴 39
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **암 요법용 조작된 TRAIL**

(57) 요약

조작된 단일쇄 trail 분자가 제공되고, 그와 같은 분자의 안정성 및 제조성을 개선하는 특별한 돌연변이 및 돌연변이의 조합도 제공된다. 이들 분자는 항-암 치료제로서 사용하기 위해 제공된다.

(72) 발명자

쇼에베를 비르기트 엠

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 클라크 스트리트 183

탐 에릭 엠

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 펄 스트리트 152 아파트 2

(30) 우선권주장

62/323,501 2016년04월15일 미국(US)

62/445,556 2017년01월12일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 인터-Fc 디선파이드 결합에 의해 이량체화된 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄로서,

돌연변이체쇄가, 아미노-말단에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, TRAIL-Fc 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하도록 3개의 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트에 펩타이드-결합된 인간 IgG Fc 모이어티를 포함하고,

각각의 링커가 15-20개의 아미노산으로 구성되고 2개의 인터-TRAIL 단량체 링커의 각각이 3개의 G₄S 도메인을 포함하며,

3개의 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함하고,

돌연변이체 폴리펩타이드쇄의 2개 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드가 65℃ 초과 또는 동등의 용융 온도를 나타내는 것인 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 야생형 TRAIL(서열 식별 번호: 28)의 위치 247에 상응하는 위치에 있고 야생형 TRAIL 내의 이 위치에 위치하는 이소류신 이외의 아미노산인 폴리펩타이드쇄.

청구항 3

제2항에 있어서, 이소류신 이외의 아미노산이 글리신, 알라닌, 발린 또는 류신인 폴리펩타이드쇄.

청구항 4

제2항에 있어서, 이소류신 이외의 아미노산이 발린(I247V)인 폴리펩타이드쇄.

청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 R121I, R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V로부터 선택되는 것인 폴리펩타이드쇄.

청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 하기 6개의 조합으로부터 선택되는 적어도 2개의 안정화 돌연변이의 조합을 포함하는 것인 폴리펩타이드쇄:

- 1) R121I 및 I247V;
- 2) N228S 및 I247V;
- 3) R130G 및 I247V;
- 4) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V;
- 5) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및
- 6) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V.

청구항 7

TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄로서, 돌연변이체쇄가, 아미노-말단에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, TRAIL-Fc 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제

2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하도록 3개의 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트에 펩타이드-결합된 인간 혈청 알부민 모이어티를 포함하고,

각각의 링커가 15-20개의 아미노산으로 구성되고 2개의 인터-TRAIL 단량체 링커의 각각이 3개의 G₄S 도메인을 포함하며,

3개의 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함하고,

돌연변이체 폴리펩타이드 쉘의 2개 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드가 65℃ 초과 또는 동등의 용융 온도를 나타내는 것인 단일 돌연변이체 폴리펩타이드 쉘.

청구항 8

제7항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 야생형 TRAIL(서열 식별 번호: 28)의 위치 247에 상응하는 위치에 있고 야생형 TRAIL 내의 이 위치에 위치하는 이소류신 이외의 아미노산인 폴리펩타이드 쉘.

청구항 9

제8항에 있어서, 이소류신 이외의 아미노산이 글리신, 알라닌, 발린 또는 류신인 폴리펩타이드 쉘.

청구항 10

제8항에 있어서, 이소류신 이외의 아미노산이 발린(I247V)인 폴리펩타이드 쉘.

청구항 11

제7항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 R121I, R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V로부터 선택되는 것인 폴리펩타이드 쉘.

청구항 12

제7항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 하기 6개의 조합으로부터 선택되는 적어도 2개의 안정화 돌연변이의 조합을 포함하는 것인 폴리펩타이드 쉘:

- 1) R121I 및 I247V;
- 2) N228S 및 I247V;
- 3) R130G 및 I247V;
- 4) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V;
- 5) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및
- 6) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V.

청구항 13

인간 환자에 있어서 암의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 돌연변이체 폴리펩타이드 쉘의 2개 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 유효량을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 14

서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247 중 하나 이상에서 치환을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 15

제14항에 있어서, R121I, R130G, N228S, 및 I247V로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 16

제14항에 있어서, I247G, I247A, I247V, 및 I247L로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 위치 213 및 215 중 한쪽 또는 양쪽에서의 치환을 추가로 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Y213W 및 S215D로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 추가로 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 19

제14항에 있어서, (i) R121I 및 I247V; (ii) N228S 및 I247V; (iii) R130G 및 I247V; (iv) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V; (v) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및 (vi) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 20

2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 단백질로서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 항체 불변 영역의 부분 및 단일-쇄 TRAIL 삼량체를 포함하고, 단백질이 약 60°C 초과의 용융 온도를 갖는 것인 단백질.

청구항 21

제20항에 있어서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247 중 하나 이상에서 치환을 포함하는 것인 단백질.

청구항 22

2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 단백질로서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 항체 불변 영역의 부분 및 단일-쇄 TRAIL 삼량체를 포함하고, 단백질이 37°C에서 7일 동안 1 μ M의 최종 농도로 90% 마우스 혈청에서 인큐베이션 후 초기 활성의 적어도 10%를 보유하는 것인 단백질.

청구항 23

제22항에 있어서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247 중 하나 이상에서 치환을 포함하는 것인 단백질.

청구항 24

2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 단백질로서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 항체 불변 영역의 부분 및 단일-쇄 TRAIL 삼량체를 포함하고, 단백질이 마우스 순환에서 10시간 이상의 말단 반감기를 갖는 것인 단백질.

청구항 25

제24항에 있어서, 각각의 폴리펩타이드쇄가 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247 중 하나 이상에서 치환을 포함하는 것인 단백질.

청구항 26

제1항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 안정화 돌연변이의 조합을 포함하는 것인 폴리펩타이드쇄:

- 1) R121I, R130G, 및 I247V;
- 2) R130G, N228S, 및 I247V;
- 3) R121I, R130G, N228S, 및 I247V;
- 4) R121I, N228S, 및 I247V;
- 5) R121I 및 R130G;
- 6) R121I, R130G, 및 N228S;
- 7) R121I 및 N228S; 및
- 8) R130G 및 N228S.

청구항 27

제7항에 있어서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이가 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 안정화 돌연변이의 조합을 포함하는 것인 폴리펩타이드 세트:

- 1) R121I, R130G, 및 I247V;
- 2) R130G, N228S, 및 I247V;
- 3) R121I, R130G, N228S, 및 I247V;
- 4) R121I, N228S, 및 I247V;
- 5) R121I 및 R130G;
- 6) R121I, R130G, 및 N228S;
- 7) R121I 및 N228S; 및
- 8) R130G 및 N228S.

청구항 28

제14항에 있어서, 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함하는 폴리펩타이드:

- 1) R121I, R130G, 및 I247V;
- 2) R130G, N228S, 및 I247V;
- 3) R121I, R130G, N228S, 및 I247V;
- 4) R121I, N228S, 및 I247V;
- 5) R121I 및 R130G;
- 6) R121I, R130G, 및 N228S;
- 7) R121I 및 N228S; 및
- 8) R130G 및 N228S.

발명의 설명

기술 분야

관련된 출원

본원은 2016년 3월 16일 출원된 미국 가출원 번호 62/309,352, 2016년 4월 15일 출원된 62/323,501, 및 2017년 1월 12일 출원된 62/445,556의 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 참고로 이로써 편입된다.

도입

[0004] Apo2L/TRAIL (TNF-관련된 세포자멸사-유도 리간드, CD253)은 사망 수용체 (구체적으로 DR4 및 DR5)를 결합시키고 활성화시키는 TNF 계열의 구성원이다. TRAIL은 또한 비-신호전달 유인 수용체, DcR1, DcR2, 및 오스테오프로테그린 (OPG)를 결합시킨다. TRAIL은, 가용성 삼량체 단백질을 방출시키기 위해 절단될 수 있는 세포의 도메인을 가진, 2형 막관통 단백질로서 자연적으로 발생한다. 예를 들면, TRAIL의 삼량체 구조에 의해 매개된 바와 같이, 수용체 복합체의 클러스터링은 사망 수용체에 의한 세포자멸사의 유도 및 효율적인 신호전달에 필요하다. 추가로, 수용체 복합체의 고차 올리고머화는 신호전달을 증폭시킬 수 있어, 세포자멸사의 더 큰 유도를 초래한다.

배경 기술

[0005] 가용성 재조합 TRAIL은 암 치료제로서 생산 및 시험되어 왔다. 인간에 있어서 짧은 반감기 (대략 0.5-1 시간)을 갖고 (Herbst 등, *Journal of Clinical Oncology*, 2010 Jun 10;28(17):2839-46), 이는 짐작컨대 그것의 효능을 제한시켰다.

[0006] 게다가, TRAIL 리간드의 발현은 어렵다. 재조합 TRAIL 작제물은 불안정하고 저 용융 온도 (T_m) 그리고 미스폴딩된 응집물을 형성하는 경향을 특징으로 하고, 이는 원치않는 독성을 초래할 수 있다 (Lawrence 등, *Nature Medicine*, 2001 Apr;7(4):383-5). 삼량체의 안정화는 스캐폴드 도메인 (예를 들면, 변형된 류신 지퍼 또는 테나스신-C의 삼량체화 도메인)에 N-말단 융합을 통해 주로 시도되어 왔다 (Walczak 등, *Nature Medicine*, 1999 Feb;5(2):157-63). 이들 안정화 도메인은 첨가된 면역원성을 초래할 수 있어, 치료제에서 그것의 유용성을 제한시킨다. 펩타이드 링커에 의해 연결된, TRAIL의 단일-쇄 융합 폴리펩타이드는 삼량체화된 TRAIL의 대안적인 생산 방법으로서 기재되어 왔다 (Schneider 등, *Cell Death & Disease*, 2010 Aug 26;1:e68). 그러나, 우리는 응집, 저 열적 용융 온도, 및/또는 혈청에서 인큐베이션된 경우 활성의 손실을 특징으로 하여 불안정성을 표시함에 따라 이러한 분자가 임상 개발에 적합하지 않다는 것을 관측하였다.

[0007] 치료제로서 재조합 인간 TRAIL을 제조하기 위한 이전의 시도의 주요 단점의 하나는 짧은 혈청 반감기이다 (표 1).

표 1

종		용량 (mg/kg)	말단 반감기 (min)	참조
누드 마우스		10	3.6	Kelley 등, <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 2001 Oct; 299(1):31-8
사이노몰구스 원숭이		1, 5, 50	23.0-31.2	Kelley 등, <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 2001 Oct; 299(1):31-8
인간		0.5, 1.5, 4, 8, 15, 20, 30	0.6-1.0	Herbst 등, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2010 Jun 10;28(17):2839-46

[0008]

[0009] 펩타이드 링커가 인접한 TRAIL 단량체를 연결하는데 사용되었던, TRAIL의 단일 폴리펩타이드 쇠 변이체가 약간 개선된 그것의 혈청 반감기 ($T_{1/2}$ ~ 35 분) 및 생물활성을 가졌다는 것이 나타났다 (Schneider 등, *Cell Death & Disease*, 2010 Aug 26;1:e68). 그러나 개선된 $T_{1/2}$ 은 효과적인 임상 용도에 여전히 너무 짧았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 따라서, 발현될 수 있는, 정제될 수 있는, 상업적 제조 및 분포를 위하여 충분한 안정성을 갖는, 그리고 생체내 생물학적 활성을 보유하는 사망 수용체 효능제에 대하여 요구가 남아 있다. 본 개시내용은 이러한 필요성 및 추가의 이점을 다룬다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1A: Fab-scTRAIL의 표현. scTRAIL (회색)은 항-EpCAM MOC31 중쇄 (백색)의 C 말단에 융합된다. MOC31의 경

쇄는 해칭된 것으로 명시된다. Fab (직선)의 불변 도메인과 Fab를 TRAIL 단량체에 연결하는 그리고 TRAIL 단량체를 각각의 다른 것 (곡선)에 연결하는 글리신-세린 링커 사이 단일 디설파이드 결합은 또한 보여진다.

도 1B: scTRAIL 변이체 (T1-T9)는 TRAIL 서열 길이 및 글리신 세린 링커 길이의 매트릭스에서 표현된다. 도는 서열 식별 번호 108-109 및 106, 각각을, 외관의 순서로 개시한다.

도 1C: 비-환원 및 환원 조건 하에 T1-T9 변이체 (2 μ g)의 SDS-PAGE 분석.

도 1D-1L: TSKgel® SuperSW3000 컬럼을 이용하는 T1-T9 변이체의 크기 배제 크로마토그래피. 주요 피크의 백분율은 명시된다.

도 2A-2C: HeLa 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 Fab-scTRAIL 변이체의 활성. 세포는 T1-T9의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 3: 인간 IgG1 Fc (백색)의 C 말단에 융합된 scTRAIL (회색)의 동종이량체의 만화 표현. 힌지 영역의 디설파이드 결합 및 TRAIL 단량체를 연결하는 GS 링커는 또한 보여진다.

도 4: TSKgel® SuperSW3000을 이용하는 Fc-scTRAIL의 크기 배제 크로마토그래피. 비-환원 및 환원 조건 하에 Fc-scTRAIL (1 μ g)의 SDS-PAGE 분석.

도 5A-5D: COLO205 (도 5A), HCT116 (도 5B), DU145 세포 (도 5C), 및 Jurkat 세포 (도 5D)를 이용하는 세포 생존력 검정에서 Fc-scTRAIL의 활성. 세포는 Fc-scTRAIL, TRAIL, 및 효능적 DR4 및 DR5 항체의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 6A-B: Jurkat 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 효능적 DR4 및 DR5 항체 그리고 Fc-scTRAIL의 활성. 도 6A에서, 세포는 항-DR4 (개방 정사각형), 교차-결합된 항-DR4 (폐쇄된 정사각형), 항-DR5 (개방된 원형), 및 교차-결합된 항-DR5 (폐쇄된 원형)의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 도 6B에서, 세포는 교차-결합된 항-DR4, 교차-결합된 항-DR5, 교차-결합된 항-DR4 및 5의 조합, 그리고 Fc-scTRAIL의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 7A-C: DU145 (도 7A), COLO205 (도 7B), 및 PANC1 (도 7C) 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 효능적 DR4 및 DR5 항체 그리고 Fc-scTRAIL의 활성. 세포는 교차-결합된 항-DR4 (폐쇄된 정사각형), 교차-결합된 항-DR5 (폐쇄된 삼각형), 교차-결합된 항-DR4 및 5 (폐쇄된 원형), 그리고 Fc-scTRAIL (개방된 원형)의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 8: H1993 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 Fc-scTRAIL 및 Fc-scTRAIL Q 변이체의 활성. 세포는 Fc-scTRAIL (원형), Fc-scTRAIL Q1 (다이아몬드형), Fc-scTRAIL Q2 (정사각형), Fc-scTRAIL Q3 (삼각형)의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 9A-9B: (도 9A) TRAIL 및 Fc-scTRAIL용 열 용융 곡선. (도 9B) 0, 3, 및 7 일 혈청 인큐베이션 이후 Fc-scTRAIL의 활성. HCT116 세포는 혈청 인큐베이션된 Fc-scTRAIL의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었고 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 10A-10C: 효모 라이브러리 패닝의 유세포측정 분석. 세포는 바이오틴-DR5-Fc (10 nM) 및 항-FLAG (2 μ g/ml) 이어서 SA/Alexa647 및 항-마우스/Alexa 488로 표지되었다. 형광은 이변량 플롯에서 측정되었고 표현되었다. (도 10A) 미선택된 라이브러리. (도 10B) 패닝의 4 라운드 후 풍부한 모집단. (도 10C) 야생형 TRAIL로 중첩된 예시적 클론.

도 11: Fc-scTRAIL 돌연변이체, T148, T151, 및 T153용 아미노산 치환 및 열 용융 곡선.

도 12A-12D: 혈청 인큐베이션된 Fc-scTRAIL (도 12A) 및 Fc-scTRAIL 돌연변이체의 세포 생존력 검정 (도 12B-12D). HCT116 세포는 혈청 인큐베이션된 T148, T151, 및 T153으로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력 곡선은 0, 3 및 7 일 인큐베이션된 샘플에 대하여 보여진다.

도 13: Fc-scTRAIL 돌연변이체, T183, T186, 및 T191용 아미노산 치환 및 열 용융 곡선.

도 14A-14D: 혈청 인큐베이션된 Fc-scTRAIL (도 14A) 및 Fc-scTRAIL 돌연변이체 (도 14B-14D)의 세포 생존력 검정. HCT116 세포는 혈청 인큐베이션된 T183 (도 14C), T186 (도 14B), 및 T191 (도 14D)로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력 곡선은 0, 3 및 7 일 인큐베이션된 샘플에 대하여 보여진다.

도 15A-15E: PANC-1 (도 15A), DU145 (도 15B), A549 (도 15C), SK-LU-1 (도 15D) 및 HOP62 (도 15E) 세포의 세포 생존력 검정. 세포는 T191 및 TRAIL의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다. 채워진 원형은 TRAIL을 명시하고, 개방된 원형은 T191을 명시한다.

도 16: DU145 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 측정된 경우 T191의 활성화에서 Fc-매개된 가교결합의 효과. 세포는 항-Fc 항체의 등몰 농도와 (채워진 원형) 또는 등몰 농도 없이 (개방된 원형) T191의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

도 17: T191-유도된 세포자멸사의 시간 경과. DU145 세포는 항-Fc 교차-결합과 무관하게 2, 4, 8, 또는 24 시간 동안 10 nM T191로 치료되었다. 세포 용해물은 카스파제-8 (55/53, 43/41, 18kDa), Bid (22, 15kDa), PARP (116, 89kDa), 및 GAPDH (37kDa)에 대하여 웨스턴 블랏에 의해 탐색되었다. 카스파제-8, BH3 상호작용-도메인 사망 효능제 (BID), 및 PARP의 활성화 (절단)은 T191 치료후 2 시간만큼 일찍 관측된다. 카스파제-8 및 BID의 청소능은 나중 시점에서 또한 관측된다.

도 18: T191의 약독학. 5 mg/kg 용량에 대하여 DR5 ELISA를 이용하여 측정된 상이한 시점 (n=3)에서 혈청내 기능성 T191 수준은 여기에서 보여지고 시간의 함수로서 플롯팅된다. 쌍지수 적합 및 95% 신뢰 구간은 명시된다.

도 19: COLO205 이종이식 모델에서 TRAIL 및 T191 효능의 비교. 누드 마우스는 COLO205 세포로 피하로 주사되었고 PBS, TRAIL 또는 T191로 투약되었다. 오차 막대로서 표현된 표준 오차로 시간의 함수로서 평균 종양 용적은 플롯팅된다. 치료 그룹 ($p < 0.005$) 사이 통계적인 차이는 (*)에 의해 명시된다.

도 20A-20B: HCC2998 (도 20A) 및 LS411N (도 20B) 이종이식 모델에서 T191의 효능. 누드 마우스는 HCC2998 및 LS411N 세포로 피하로 주사되었고 접종 이후 일 5 및 12 (화살표)에서 PBS (정사각형) 또는 T191 (원형)으로 투약되었다. 오차 막대로서 표현된 표준 오차로 시간의 함수로서 평균 종양 용적은 플롯팅된다.

도 21: 항-EpcAM IgG-scTRAIL (회색)의 도식적 표현은 MOC-31 IgG 중쇄 (백색)의 C 말단에 융합된다. MOC31 IgG의 경쇄는 해칭으로서 명시된다. 중쇄와 경쇄 불변 영역 사이 그리고 힌지 영역 사이 디설파이드 결합은 직선에 의해 명시된다. MOC-31 IgG와 scTRAIL 사이 그리고 TRAIL 단량체 사이 글리신-세린 링커는 곡선으로 보여진다.

도 22: 암 세포주의 패널을 거쳐 MOC-31 IgG-scTRAIL에 대한 세포 생존력의 동력학. 세포는 TRAIL 및 MOC-31 IgG-scTRAIL의 증가하는 농도로 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 히트 맵으로서 시각화되었다. 각각의 세포주 안에서, 개별 정사각형은, 대조군 (시점 제로에서 미치료된 세포)에 비해, 단일 분자 농도 및 시점을 표현한다. 세포 생존력은 청색 (100 %) 및 적색 (0 %)에 의해 명시된다.

도 23: HCT116 세포내 MOC-31 IgG-scTRAIL의 카스파제 8 활성화. 세포는 TRAIL 또는 MOC-31 IgG-scTRAIL의 41 pM으로 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 동안 치료되었다. 활성화 카스파제 8 수준은 측정되었고 시간의 함수로서 플롯팅되기 전 미치료된 대조군에 정규화되었다.

도 24: HCT116 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 측정된 경우 MOC-31 IgG-scTRAIL의 활성화. 세포는 Fc-scTRAIL 및 MOC-31 IgG-scTRAIL의 증가하는 농도로 24 시간 동안 치료되었다. 세포 생존력은 ATP 수준 측정에 의해 결정되었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

요약

적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된 2 폴리펩타이드 쇄로 구성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드 쇄가 본 명세서에서 제공된다.

인간 환자에 있어서 순환 혈액에서 증가된 반감기를 제공하는 다른 TRAIL 융합 폴리펩타이드가 또한 제공된다.

이들은 TRAIL 삼량체, Fc-TRAIL 융합, TRAIL - 항체 Fab 단편 융합 및 TRAIL 알부민 융합을 포함한다.

- [0015] 일 구현예에서, 돌연변이체쇄는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트에 펩타이드-결합된 인간 IgG Fc 모이어티를 포함한다.
- [0016] 또 다른 구현예에서, 단일 미분지된 폴리펩타이드는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, TRAIL-Fc 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함한다.
- [0017] 또 다른 구현예에서, 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성된다.
- [0018] 또 다른 구현예에서, 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 도메인 (서열 식별 번호: 106)을 포함한다.
- [0019] 또 다른 구현예에서, 3 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함한다.
- [0020] 또 다른 구현예에서, 돌연변이체 폴리펩타이드쇄의 2 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 65℃ 초과 또는 동등의 용융 온도를 나타낸다.
- [0021] 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이는 야생형 TRAIL (서열 식별 번호: 28)의 위치 247에 상응하는 위치에 있고 야생형 TRAIL내 이 위치에 위치하는 이소류신 이외의 아미노산이다. 또 다른 구현예에서, 이소류신 이외의 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린 또는 류신이다.
- [0022] 특정한 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄는 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된 2 폴리펩타이드쇄를 포함하고, 돌연변이체쇄는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, TRAIL-Fc 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트에 펩타이드-결합된 인간 IgG Fc 모이어티를 포함하고, 여기서 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성되고 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 도메인 (서열 식별 번호: 106)을 포함하고, 여기서 3 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함하고, 여기서, 돌연변이체 폴리펩타이드쇄의 2 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 65℃ 초과 또는 동등의 용융 온도를 나타낸다.
- [0023] 일 구현예에서, TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, TRAIL-Fc 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트에 펩타이드-결합된 인간 혈청 알부민 모이어티를 포함하고, 여기서 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성되고 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 도메인 (서열 식별 번호: 106)을 포함하고, 여기서 3 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 융합 폴리펩타이드는 돌연변이체 폴리펩타이드쇄의 2 카피의 이량체화에 의해 형성되고 65℃ 초과 또는 동등의 용융 온도를 나타낸다.
- [0024] 인간 환자에 있어서 암의 치료 방법이 본 명세서에서 또한 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 TRAIL 융합 폴리펩타이드 (예를 들면, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드)의 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함한다.
- [0025] 일 구현예에서, 치료 방법은 돌연변이체 폴리펩타이드쇄의 2 카피의 이량체화에 의해 형성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함한다.
- [0026] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 치료 방법은 하나 이상의 다른 항종양제 (예를 들면, 다른 화학치료제 또는 다른 작은 분자 약물)과 조합으로 TRAIL 융합 폴리펩타이드 (예를 들면, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드) 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 3 이하 다른 항종양제는 치료 사이클 안에서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 2 이하 다른 항종양제는 치료 사이클 안에서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 1 이하 다른 항종양제는 치료 사이클 안에서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 다른 항종양제는 치료 사이클 안에서 투여되지 않는다.
- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 부속 또는 조합된 투여 (공투여)는 동일한 또는 상이한 투약 형태에서 TRAIL 융합 폴리펩타이드 (예를 들면, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드) 및 하나 이상의 항종양제의 동시 투여, 또는 TRAIL 융합 폴리펩타이드 및 하나 이상의 항종양제의 별개의 투여 (예를 들면, 순차적인 투여)를 포함한다. 그

와 같은 동반 또는 순차적인 투여는 바람직하게는 치료된 환자에서 동시에 존재하는 양쪽 TRAIL 융합 폴리펩타이드 및 하나 이상의 제제를 초래한다.

[0028] 또 다른 구현예에서, 환자는 FDA-승인된 시험에 기반된 TRAIL 융합 폴리펩타이드로 치료를 위하여 선택된다.

[0029] 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드가 본 명세서에서 또한 제공된다. 일 구현예에서, 폴리펩타이드는 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 R121I, R130G, N228S, 및 I247V로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 I247G, I247A, I247V, 및 I 247L로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 위치 213 및 215의 한쪽 또는 양쪽에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 Y213W 및 S215D로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함한다: (i) R121I 및 I247V; (ii) N228S 및 I247V; (iii) R130G 및 I247V; (iv) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V; (v) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및 (vi) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함한다: (i) R121I, R130G, 및 I247V; (ii) R130G, N228S, 및 I247V; (iii) R121I, R130G, N228S, 및 I247V; (iv) R121I, N228S, 및 I247V; (v) R121I 및 R130G; (vi) R121I, R130G, 및 N228S; (vii) R121I 및 N228S; 및 (viii) R130G 및 N228S.

[0030] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 및 97로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 82에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 83에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 84에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 85에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 86에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 87에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 88에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 89에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 90에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 91에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 92에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 93에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 94에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 95에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 96에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 97에서 제시된 서열을 포함한다.

[0031] 단일-쇄 TRAIL 삼량체를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트를 포함하는 폴리펩타이드는 본 명세서에서 또한 제공된다. 일 구현예에서, 단일-쇄 TRAIL 삼량체는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, 제1 TRAIL 단량체, 인터-TRAIL 단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-TRAIL 단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 도메인 (서열 식별 번호: 106)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 3 TRAIL 단량체 중 적어도 2개는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 하나의 안정화 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 안정화 돌연변이는 야생형 TRAIL (서열 식별 번호: 28)의 위치 247에 상응하고 야생형 TRAIL내 이 위치에 위치하는 이소류신 이외의 아미노산이다. 또 다른 구현예에서, 이소류신 이외의 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린 또는 류신이다.

[0032] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별: 28의 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 28의 R121I, R130G, N228S, 및 I247V로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 I247G, I247A, I247V, 및 I 247L로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별: 28의 위치 213 및 215의 한쪽 또는 양쪽에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 Y213W 및 S215D로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세

트를 포함한다: (i) R121I 및 I247V; (ii) N228S 및 I247V; (iii) R130G 및 I247V; (iv) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V; (v) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및 (vi) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함한다: (i) R121I, R130G, 및 I247V; (ii) R130G, N228S, 및 I247V; (iii) R121I, R130G, N228S, 및 I247V; (iv) R121I, N228S, 및 I247V; (v) R121I 및 R130G; (vi) R121I, R130G, 및 N228S; (vii) R121I 및 N228S; 및 (viii) R130G 및 N228S.

[0033] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 및 81로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 66에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 67에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 68에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 69에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 70에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 71에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 72에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 73에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 74에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 75에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 76에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 77에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 78에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 79에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 80에서 제시된 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 81에서 제시된 서열을 포함한다.

[0034] 각각의 폴리펩타이드 쇠가 항체 불변 영역 및 단일-쇠 TRAIL 삼량체의 부분을 포함하는, 2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 단백질은 본 명세서에서 또한 제공되고, 여기서 단백질은 약 60°C 초과 (예를 들면, 61-77°C의 각각) 용융 온도를 갖는다. 일 구현예에서 단백질은 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 또는 71°C의 용융 온도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 용융 온도는 시차 주사 형광분석법에 의해 측정된다.

[0035] 일 구현예에서, TRAIL 삼량체는 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 쇠는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 쇠는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 쇠는 T148 (서열 식별 번호: 35), T151 (서열 식별 번호: 36), T153 (서열 식별 번호: 37), T183 (서열 식별 번호: 38), T186 (서열 식별 번호: 39), T191 (서열 식별 번호: 40), T202 (서열 식별 번호: 41), T203 (서열 식별 번호: 42), T204 (서열 식별 번호: 43), T205 (서열 식별 번호: 44), T206 (서열 식별 번호: 45), T207 (서열 식별 번호: 46), T208 (서열 식별 번호: 47), T209 (서열 식별 번호: 48), T210 (서열 식별 번호: 49), T211 (서열 식별 번호: 50)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T148 (서열 식별 번호: 35)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T151 (서열 식별 번호: 36)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T153 (서열 식별 번호: 37)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T183 (서열 식별 번호: 38)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T186 (서열 식별 번호: 39)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T191 (서열 식별 번호: 40)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T202 (서열 식별 번호: 41)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T203 (서열 식별 번호: 42)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T204 (서열 식별 번호: 43)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T205 (서열 식별 번호: 44)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T206 (서열 식별 번호: 45)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T207 (서열 식별 번호: 46)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T208 (서열 식별 번호: 47)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T209 (서열 식별 번호: 48)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T210 (서열 식별 번호: 49)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 T211 (서열 식별 번호: 50)을 포함한다.

[0037] 각각의 폴리펩타이드 쇠가 항체 불변 영역 및 단일-쇠 TRAIL 삼량체의 부분을 포함하는, 2 폴리펩타이드 쇠를

포함하는 단백질은 본 명세서에서 또한 제공되고, 여기서 단백질은 37℃에 7 일 동안 1 μ M의 최종 농도로 90% 마우스 혈청에서 인큐베이션후 초기 활성의 적어도 10%를 보유한다. 일 구현예에서 TRAIL 활성은 HCT116 세포 사멸의 EC50에 의해 측정된다.

[0038] 일 구현예에서, TRAIL 삼량체는 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 T148 (서열 식별 번호: 35), T151 (서열 식별 번호: 36), T153 (서열 식별 번호: 37), T183 (서열 식별 번호: 38), T186 (서열 식별 번호: 39), T191 (서열 식별 번호: 40), T202 (서열 식별 번호: 41), T203 (서열 식별 번호: 42), T204 (서열 식별 번호: 43), T205 (서열 식별 번호: 44), T206 (서열 식별 번호: 45), T207 (서열 식별 번호: 46), T208 (서열 식별 번호: 47), T209 (서열 식별 번호: 48), T210 (서열 식별 번호: 49), T211 (서열 식별 번호: 50)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0040] 각각의 폴리펩타이드쇄가 항체 불변 영역 및 단일-쇄 TRAIL 삼량체의 부분을 포함하는, 2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 단백질은 본 명세서에서 또한 제공되고, 여기서 단백질은 10 시간 이상의 마우스 순환에서 말단 반감기를 갖는다. 일 구현예에서, TRAIL 삼량체는 3 인간 TRAIL 단량체 모이어티의 세트를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0041] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드쇄는 T148 (서열 식별 번호: 35), T151 (서열 식별 번호: 36), T153 (서열 식별 번호: 37), T183 (서열 식별 번호: 38), T186 (서열 식별 번호: 39), T191 (서열 식별 번호: 40), T202 (서열 식별 번호: 41), T203 (서열 식별 번호: 42), T204 (서열 식별 번호: 43), T205 (서열 식별 번호: 44), T206 (서열 식별 번호: 45), T207 (서열 식별 번호: 46), T208 (서열 식별 번호: 47), T209 (서열 식별 번호: 48), T210 (서열 식별 번호: 49), T211 (서열 식별 번호: 50)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0042] scTRAIL에 융합된 MOC31 IgG (항-EpCAM)의 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드는 본 명세서에서 또한 제공된다. 일 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별: 28의 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 28의 R121I, R130G, N228S, 및 I247V로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 I247G, I247A, I247V, 및 I 247L로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별: 28의 위치 213 및 215의 한쪽 또는 양쪽에서 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 Y213W 및 S215D로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함한다: (i) R121I 및 I247V; (ii) N228S 및 I247V; (iii) R130G 및 I247V; (iv) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V; (v) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 및 (vi) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환의 세트를 포함한다: (i) R121I, R130G, 및 I247V; (ii) R130G, N228S, 및 I247V; (iii) R121I, R130G, N228S, 및 I247V; (iv) R121I, N228S, 및 I247V; (v) R121I 및 R130G; (vi) R121I, R130G, 및 N228S; (vii) R121I 및 N228S; 및 (viii) R130G 및 N228S. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 99를 포함한다.

[0043] **상세한 설명**

[0044] TRAIL 융합 폴리펩타이드는 본 명세서에서 제공된다. 일 측면에서, 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된 2 폴리펩타이드쇄로 구성된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 단일 돌연변이체 폴리펩타이드쇄는 개시된다. 또 다른 측면에서, 항체 FAB 단편에 또는 다른 단백질 예컨대 알부민, 예를 들면 인간 혈청 알부민 (HSA)에 TRAIL 융합은 제공된다. 또 다른 측면에서, 개선된 특징 (예컨대 열안정성 및 제조성)을 제공하는 TRAIL 단량체 안에서 돌연변이는 제공된다. 본 명세서에서 기재된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드의 유효량을 환자

에 투여함으로써 인간 환자에 있어서 암의 치료 방법은 본 명세서에서 또한 제공된다.

[0045] 정의

[0046] 편의상, 명세서, 실시예, 및 청구범위에서 사용된 특정 용어 및 어구의 의미는 아래 제공된다.

[0047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "포함하는"은 "포괄하는", "함유하는", 또는 "특징으로 하는"과 동의어이고, 포괄적이거나 개방형이고 부가적, 미인용된 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "으로 구성된다"는 임의의 요소, 단계, 또는 청구항 구성요소에서 특정되지 않은 성분을 제외한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "으로 본질적으로 구성되는"은 청구항의 기본적인 신규한 특징에 물질적으로 영향을 주지 않는 물질 또는 단계를 제외하지 않는다. 본 명세서에서 각각의 사례에 있어서 임의의 용어 "포함하는", "으로 본질적으로 구성되는" 및 "으로 구성되는"은 다른 2 용어들의 어느 한쪽으로 선택적으로 대체될 수 있어서, 따라서 요지의 범위의 대안적인 측면을 기재한다. 적합하게 본 명세서에서 설명적으로 기재된 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에 실시될 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명확히 달리 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. "또는" 또는 "및"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 게다가, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함한다(include)", "포함한다(includes)", 및 "포함된"의 사용은 제한되지 않는다.

[0049] 측정가능한 값 예컨대 양, 일시적 지속기간 및 등을 지칭하는 경우 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "약"은 지정된 값으로부터 최대 $\pm 10\%$ 의 변화를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 사용된, 성분, 특성 예컨대 분자량, 반응 조건, 등의 양을 표현하는 모든 수치는 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로서 이해되어야 한다.

[0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간 환자 (예를 들면, 암을 가진 환자)이다.

[0051] 용어 "치료한다", "치료하는", 및 "치료"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 기재된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료"의 방법은 질환 또는 장애 혹은 재발성 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 예방, 치유, 지연, 감소, 또는 상기 증상을 완화시키기 위해, 또는 그와 같은 치료의 부재 하에 기대된 것을 넘는 대상체의 생존을 연장시키기 위해 본 명세서에서 개시된 조합의 대상체에 투여를 사용한다.

[0052] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "항종양제"는 인간에 있어서 신생물, 특히 악성 (암성) 병변, 예컨대 암종, 육종, 림프종, 또는 백혈병의 발생 또는 진행 억제에 기능성 특성을 갖는 제제를 지칭한다. 전이의 억제는 빈번하게 항종양제의 특성이다.

[0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "TRAIL" (또한 일명 "Apo2L/TRAIL", "TNF-관련된 세포자멸사-유도 리간드" 및 "CD253")은 사망 수용체 (구체적으로 DR4 및 DR5)를 결합시키고 활성화시키는 TNF 계열의 구성원을 지칭한다. 인간 TRAIL 아미노산 서열 (1-281) (NP_003801.1)은 하기이다:

[0054] MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCAVTVYVYFTNELKQMDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMLRTSEETISTVQEKQNIISPLVRERGPQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG (서열 식별 번호: 28).

[0055] TRAIL은 또한 비-신호전달 유인 수용체, DcR1, DcR2, 및 오스테오프로테그린 (OPG, 파골세포생성 억제 인자 (OCIF)로도 공지됨)을 결합시킨다. TRAIL은, 가용성 삼량체 단백질을 방출시키기 위해 절단될 수 있는 세포외도메인으로, 2형 막관통 단백질로서 자연적으로 발생한다. 예를 들면, TRAIL의 삼량체 구조에 의해 매개된 바와 같이, 수용체 복합체의 클러스터링은 사망 수용체에 의한 세포자멸사의 효율적인 신호전달 및 유도에 필요하다. 추가로, 수용체 복합체의 고차 올리고머화는 신호전달을 증폭시킬 수 있어서, 세포자멸사의 더 큰 유도를 초래한다.

[0056] 단일쇄 TRAIL 분자에서 사용을 위하여 본 명세서에서 제공된 TRAIL 단량체내 유익한 돌연변이는 아래와 같이 (상기, 서열 식별 번호: 28에 따라 넘버링된) 개별 돌연변이를 포함한다: R121I, R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 돌연변이의 조합은 또한 제공된다. 일 구현예에서, TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fc TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 또 다른 구현예에서 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 더욱 또 다른 구현예에서 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 그와 같은 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드에서 사용을 위하여 적합한 인간 혈청 알부민 (HSA) 모이어티는 미국 특허 번호 8,927,694 및 8,877,687에

서 개시된 천연 및 돌연변이체 HSAs를 포함한다.

- [0057] "펩타이드" 또는 "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합 또는 변형된 펩타이드 결합 (예를 들면, 펩타이드 등배체)에 의해 연결된 2 이상 아미노산을 포함하는 임의의 펩타이드를 지칭한다. 펩타이드는 20 자연 발생 핵산 인코딩된 아미노산 이외의 아미노산을 함유할 수 있고, 어느 한쪽 자연적 과정, 예컨대 번역후 가공에 의해, 또는 당해 기술에 공지되어 있는 화학적 변형 기술에 의해 변형된 아미노산 서열을 포함한다. 변형은, 펩타이드 골격, 아미노산 측쇄 및 아미노 또는 카복실 말단을 포함하는, 펩타이드에 있어서 어디든지 발생할 수 있다. 동일한 유형의 변형이 주어진 펩타이드에서 몇 개의 부위에 동일한 또는 가변 정도로 존재할 수 있다는 것이 인정될 것이다. 또한, 주어진 폴리펩타이드는 많은 유형의 변형을 함유할 수 있다. 폴리펩타이드는 유비퀴틴화의 결과로서 분지화될 수 있고, 이들은 분지화와 무관하게 환형일 수 있다. 환형, 분지형 및 분지형 환형 폴리펩타이드는 천연 후변역 과정으로부터 비롯할 수 있거나 합성 방법에 의해 만들어질 수 있다. 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유결합, 헵 모이어티의 공유결합, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유결합, 지질 또는 지질 유도체의 공유결합, 포스포티딜이노시톨의 공유결합, 가교결합, 고리화, 디설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 교차-링크의 형성, 시스틴의 형성, 파이로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 가공, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 아미노산의 단백질에의 전달-RNA 매개된 첨가예컨대 아르기닐화, 및 유비퀴틴화를 포함한다.
- [0058] 용어 "단리된 단백질" 또는 "단리된 폴리펩타이드"는 유도의 그 기원 또는 공급원의 덕분에 그것의 원상태에서 수반하는 자연적으로 관련된 성분과 관련되지 않는; 동일한 종으로부터 다른 단백질이 실질적으로 없는; 상이한 종으로부터 세포에 의해 발현되는; 또는 자연에서 발생하지 않는 단백질 또는 폴리펩타이드이다. 따라서, 자연적으로 기원하는 세포와 상이한 세포 시스템에서 합성되거나 화학적으로 합성되는 폴리펩타이드는 그것의 자연적으로 관련된 성분으로부터 "단리된" 것일 것이다. 단백질은 또한, 당해 분야에서 잘 알려진 단백질 정제 기술을 이용하여, 단리에 의해 자연적으로 관련된 성분이 실질적으로 없게 만들어질 수 있다.
- [0059] 용어 "변이체"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 예를 들면 하나 이상의 아미노산이 기능에 실질적으로 영향을 주지 않는 다른 아미노산(들) 또는 비-아미노산(들)에 의해 대체될 수 있는 경우, 야생형 서열의 변형된 또는 변경된 형태로서 정의된다. 일부 구현예에서, 변이체는 적어도 하나의 아미노산 잔기에 대하여 변경된 측쇄를 함유할 수 있다.
- [0060] 용어 "항원"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 면역 시스템 반응을 이끌어내는 독립체로서 정의된다. 상기 용어는 본 명세서에서 "Ag"로 단축될 수 있다.
- [0061] "면역 반응"은, 반응이 이들 제제들 및 이들에 의해 야기된 질환에 대해 유기체를 보호하는, 외래 제제에 대해 척추동물 안에서 생물학적 반응을 지칭한다. 면역 반응은 면역 시스템의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 또는 중성구) 그리고 병원체, 암성 또는 다른 비정상 세포로 감염된 침범하는 병원체, 세포 또는 조직, 또는, 자가면역 또는 병리적 염증의 사례에서, 정상 인간 세포 또는 조직의 척추동물의 바디의 선택적 표적화, 상기에 결합, 상기에 손상, 상기의 파괴, 및/또는 상기로부터 제거를 초래하는 (항체, 사이토카인, 및 보체를 포함하는) 간 또는 이들 세포의 어느 하나에 의해 생산된 가용성 거대분자의 작용에 의해 매개된다. 면역 반응은, 예를 들면, T 세포, 예를 들면, 효과기 T 세포 또는 Th 세포, 예컨대 CD4+ 또는 CD8+ T 세포의 활성화 또는 억제, 또는 Treg 세포의 억제를 포함한다.
- [0062] 용어 "억제한다" 또는 "억제"는 측정가능한 양에 의해 감소되는 것을 의미한다.
- [0063] "억제제" 및 "길항제", 또는 "활성제" 및 "효능제"는, 예를 들면, 리간드, 수용체, 보조인자, 유전자, 세포, 조직, 또는 장기의, 예를 들면, 활성화를 위하여, 억제성 또는 활성화 분자, 각각을 지칭한다. 예를 들면, 유전자, 수용체, 리간드, 또는 세포의 모듈레이터는, 활성이 그것의 조절 특성에서 활성화, 억제, 또는 변경될 수 있는 경우, 유전자, 수용체, 리간드, 또는 세포의 활성을 변경시키는 분자이다. 모듈레이터는 단독 작용할 수 있거나, 보조인자, 예를 들면, 단백질, 금속 이온, 또는 작은 분자를 이용할 수 있다. 억제제는, 예를 들면, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 감소, 차단, 예방, 활성화 지연, 불활성화, 탈감작화, 또는 하향 조절하는 화합물이다. 활성제는, 예를 들면, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 증가, 활성화, 촉진화, 활성화 향상, 감작화, 또는 상향 조절하는 화합물이다. 억제제는 또한 구성적 활성을 감소, 차단, 또는 불활성화하는 화합물로서 정의될 수 있다.
- [0064] "효능제"는 상기 표적 (예를 들면, TRAIL 신호전달을 효능화 (촉진)시키는 폴리펩타이드)의 활성화에서 증가를

야기 또는 촉진시키기 위해 표적과 상호작용하는 화합물이다.

[0065] "길항제"는 효능제의 작용을 방해하는 화합물이다. 길항제는 효능제의 활성을 예방, 감소, 억제, 또는 중화시킨다. 길항제는 또한, 확인된 효능제가 없는 경우조차, 표적, 예를 들면, 표적 수용체의 구성적 활성을 예방, 억제, 또는 감소시킬 수 있다.

[0066] 당해 분야의 숙련가는 개시 물질, 생물학적 및 화학적 물질, 생물학적 및 화학적 시약, 합성 방법, 정제 방법, 분석적 방법, 검정 방법, 및 구체적으로 예시된 것 이외 생물학적 방법이 과도한 실험과정에 의지 없이 본 발명의 실시에서 이용될 수 있다는 것을 인정할 것이다. 임의의 그와 같은 물질 및 방법의 모든 기술-공지된 기능적 등가물은 본 개시내용에서 포함되도록 의도된다.

[0067] 본 명세서에서 이용되고 있는 용어 및 표현은 제한의 것이 아니고 설명의 용어들로서 사용되고, 보여지고 기재된 피처의 임의의 등가물 또는 이의 부분을 제외하는 그와 같은 용어 및 표현의 사용에서 의도는 없지만, 다양한 변형이 청구된 본 발명의 범위 내에 가능하다는 것이 인식된다. 따라서, 본 발명의 측면이 바람직한 구현예를 포함할 수 있는 다양한 구현예에 의해 구체적으로 개시되어 왔어도, 본 명세서에서 개시된 개념의 예시적 구현예 및 선택적인 피처, 변형 및 변화가 당해 분야의 숙련가에 의해 재분류될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 그와 같은 변형 및 변화는 기재된 바와 같이 그리고 첨부된 청구항들에 의해 정의될 바와 같이 본 발명의 구현예의 범위 이내인 것으로 간주된다.

[0068] A. TRAIL 모이어티

[0069] TRAIL 모이어티를 포함하는 TRAIL 폴리펩타이드는 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, TRAIL 모이어티는 1 TRAIL 도메인 (단량체)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 모이어티는 2 TRAIL 단량체 (이량체)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 모이어티는 3 TRAIL 단량체 (삼량체)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 모이어티는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드는 항체 Fc 영역 또는 이의 단편 및/또는 Fab 또는 이의 단편 및/또는 항체 및/또는 알부민 (예를 들면, HSA)에 연결된 (예를 들면, 융합된) TRAIL 모이어티를 포함한다.

[0070] 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 전장 인간 TRAIL (즉, 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 1-281)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28에서 제시된 아미노산 서열의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 114-281을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 114-281로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 120-281을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 120-281로 구성된다.

[0071] 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 90-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 91-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 92-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 93-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 94-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 96-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 97-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 98-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 99-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 100-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 101-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 102-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 103-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 104-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 105-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 106-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서

열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 107-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 108-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 109-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 110-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 111-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 112-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 113-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 114-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 115-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 116-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 117-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 118-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 119-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 120-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 121-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 122-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 123-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 124-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 125-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 126-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 127-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 128-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 129-281로 구성되거나 상기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 도메인은 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 130-281로 구성되거나 상기를 포함한다.

[0072] 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 90-130의 어느 하나에서 N-말단 그리고 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 251-281의 어느 하나에서 C 말단을 갖는 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 구성된다.

[0073] 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 약 250 이하 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 200 이하 아미노산 잔기, 및 더욱 바람직하게는 약 150 이하 아미노산 잔기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 약 250 이하 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 200 이하 아미노산 잔기, 및 더욱 바람직하게는 약 150 이하 아미노산 잔기로 구성된다.

[0074] 또 다른 구현예에서, 융합 폴리펩타이드는 단일-쇄 TRAIL 삼량체를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체의 세트를 포함한다. 일 구현예에서, 단일-쇄 TRAIL 삼량체는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, 제1 TRAIL 단량체, 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 도메인을 포함한다.

[0075] 일 구현예에서, TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fc TRAIL 융합 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 더욱 또 다른 구현예에서 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 그와 같은 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드에서 사용을 위하여 적합한 인간 혈청 알부민 (HSA) 모이어티는 미국 특허 번호 8,927,694 및 8,877,687에서 개시된 천연 및 돌연변이체 HSAs를 포함한다.

[0076] 일 구현예에서, TRAIL 모이어티는 그것의 신호전달 수용체 (구체적으로 DR4 및 DR5) 또는 비-신호전달 유인 수용체, DcR1, DcR2, 및 오스테오포테그린 (OPG) 중 적어도 하나에 결합한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 모이어티는 세포자멸사를 유도시킨다.

[0077] B. TRAIL 돌연변이

[0078] 서열 식별 번호: 28의 위치 121, 130, 228, 및 247의 하나 이상에서 아미노산 치환을 포함하는 TRAIL 단량체, 이량체, 타이머, 및 이의 융합 폴리펩타이드는 본 명세서에서 제공된다. 단일 쇠 TRAIL 분자에서 사용을 위하여 본 명세서에서 제공된 TRAIL 단량체내 유익한 돌연변이는 아래와 같이 (상기, 서열 식별 번호:28에 따라 넘버링

된) 개별 돌연변이를 포함한다: R121I, R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 아래와 같이 넘버링된 조합 1) - 6)을 포함하는, 돌연변이의 조합은 또한 제공된다: 1) R121I 및 I247V; 2) N228S 및 I247V; 3) R130G 및 I247V; 4) R121I, R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 5) R130G, Y213W, S215D 및 I247V; 6) R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V. 돌연변이의 조합은 또한 아래와 같이 넘버링된 조합 1) - 8)을 포함할 수 있다: (1) R121I, R130G, 및 I247V; (2) R130G, N228S, 및 I247V; (3) R121I, R130G, N228S, 및 I247V; (4) R121I, N228S, 및 I247V; (5) R121I 및 R130G; (6) R121I, R130G, 및 N228S; (7) R121I 및 N228S; 및 (8) R130G 및 N228S. 돌연변이의 각각의 전술한 넘버링된 조합을 포함하는 특정 TRAIL 돌연변이체는 하기로서 아래 실시예 및 도에서 제시된다: 조합 1) "T148", 조합 2) "T151", 조합 3) "T153", 조합 4) "T183", 조합 5) "T186" 및 조합 6) "T191". 본 명세서에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 다른 TRAIL 돌연변이체는 "T182", "T196", "T202", "T203", "T204", "T205", "T206", "T207", "T208", "T209", "T210", 및 "T211"을 포함한다.

[0079]

일 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 82의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 83의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 83의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 84의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 84의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 85의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 85의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 86의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 86의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 87의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 87의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 88의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 88의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 89의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 89의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 90의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 90의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 91의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 91의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 92의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 92의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 93의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 93의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 94의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 94의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 95의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 96의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 96의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 97의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 97의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 104의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 104의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 105의 아미노산 서열 또는 이의 부분을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 105의 아미노산 서열로 구성된다.

[0080]

또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 본 명세서에서 제시된 서열의 어느 하나에 고도로 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 4의 아미노산 잔기 1-254에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 아미노산 잔기 1-281, 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 82-97, 104, 및 105에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 82-97, 104, 및 105에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 28의 잔기 1-281, 95-281, 114-281, 또는 120-281에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, TRAIL 단량체는 서열 식별 번호: 82-97, 104, 및 105에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0081] "% 동일한"은 동일한 (100% 동일한) 또는, 2 서열이 최대 관련성으로 정렬되고 비교되는 경우, 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 특정된 백분율을 갖는 2 이상 핵산 또는 폴리펩타이드 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 최대 관련성으로 정렬시키기 위해, 갭은 비교되는 서열 중 하나에 도입될 수 있다. 상응하는 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드는 그 다음 비교되고 정량화된다. 제1 서열에서 위치가 제2 서열에서 상응하는 위치로서 동일한 잔기에 의해 점유되는 경우, 서열은 그 위치에서 동일하다. 2 서열 사이 퍼센트 동일성은 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다 (예를 들면, % 동일성 = 동일한 위치의 # / 위치 (예를 들면, 중첩 위치)의 총 # x 100). 특정 구현예에서, 2 서열은 동일한 길이이다. 1 서열이 또 다른 서열과 측정된 % 동일한 결정은 수학적 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 2 서열의 그와 같은 비교를 위하여 이용된 수학적 알고리즘의 비-제한 예는 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에서 편입된다. 예를 들면, 아미노산 서열 비교용 ALIGN 프로그램을 사용하는 경우, PAM120 중량 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티, 및 4의 갭 패널티는 사용될 수 있다. 서열 분석용 추가의 알고리즘은 당해 분야에서 잘 알려지고 다수는 온라인으로 이용가능하다.

[0082] 전술한 돌연변이체 단일쇄 TRAIL 폴리펩타이드에서 예시된 동안, 이들 돌연변이 및 조합은, 예를 들어, 3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일쇄 TRAIL 작제물에서, (있다면) 정확한 포맷 또는 융합 파트너와 무관하게, 임의의 단일쇄 TRAIL 작제물에서 존재하는 것으로 고려되고, 여기서 각각의 돌연변이, 또는 돌연변이의 조합은 각각의 3 단량체로부터 독립적으로 존재할 수 있거나 부재일 수 있다.

[0083] 일 구현예에서, 돌연변이체 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 또 다른 구현예에서 돌연변이체 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 또 다른 구현예에서 돌연변이체 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 Fab-Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 더욱 또 다른 구현예에서 돌연변이체 TRAIL 융합 폴리펩타이드는 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드이다. 그와 같은 HSA-TRAIL 융합 폴리펩타이드에서 사용을 위하여 적합한 인간 혈청 알부민 (HSA) 모이어티는 미국 특허 번호 8,927,694 및 8,877,687에서 개시된 천연 및 돌연변이체 HSAs를 포함한다.

[0084] C. 예시적 TRAIL 융합 폴리펩타이드

[0085] i. TRAIL 단량체, 이량체, 및 삼량체

[0086] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, TRAIL 폴리펩타이드는, (있다면) 정확한 포맷 또는 융합 파트너와 무관하게, 단일 폴리펩타이드쇄 작제물에서 TRAIL 단량체, 이량체, 또는 삼량체일 수 있다. 예를 들어, 단일쇄 TRAIL 작제물은 1, 2, 또는 3 TRAIL 단량체를 포함할 수 있다.

[0087] 각각의 단량체는 각각의 3 단량체로부터 독립적으로 존재할 수 있거나 부재일 수 있는 돌연변이 또는 돌연변이의 조합을 함유할 수 있다. TRAIL 돌연변이는 서열 식별 번호: 28의 위치 121, 130, 213, 215, 228, 및 247의 하나 이상에서 아미노산 치환으로부터 선택될 수 있다. 단일쇄 TRAIL 분자에서 사용을 위하여 본 명세서에서 제공된 TRAIL 단량체내 유익한 돌연변이는 아래와 같이 (상기, 서열 식별 번호:28에 따라 넘버링된) 개별 돌연변이를 포함한다: R121I, R130G, Y213W, S215D, N228S 및 I247V.

[0088] 일 측면에서 3 단량체의 각각은 동일한 돌연변이 또는 돌연변이의 동일한 조합을 함유하고, 또 다른 측면에서 3 단량체 중 2개는 동일한 돌연변이 또는 돌연변이의 동일한 조합을 함유하고, 반면 세번째는 상이한 돌연변이 또는 돌연변이의 조합, 또는 무 돌연변이를 포함하고, 또 다른 측면에서, 3 단량체의 각각은 상이한 돌연변이 또는 돌연변이의 조합을 포함하거나, 무 돌연변이는 3 단량체 중 1개 또는 2개에서 존재한다. 예를 들어, 예시적 단일쇄 돌연변이체 TRAIL 삼량체는 "T148", "T151", "T153", "T182", "T183", "T186", "T191", "T196", "T202", "T203", "T204", "T205", "T206", "T207", "T208", "T209", "T210", 및 "T211" (서열 식별 번호: 61-81, 102, 및 103)으로부터 선택될 수 있다.

[0089] ii. Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드

[0090] 일 구현예에서, TRAIL 모이어티는 Fc 영역 또는 이의 단편에 연결된다.

- [0091] "Fc 영역" (단편 결정화가능 영역) 또는 "Fc 도메인" 또는 "Fc"는, 면역 시스템 (예를 들면, 효과기 세포)의 다양한 세포에서 위치한 Fc 수용체에 또는 고전적 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)에 결합을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 면역글로불린의 결합을 매개하는 항체의 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 따라서, Fc 영역은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인 (예를 들면, CH1 또는 CL)을 제외하는 항체의 불변 영역을 포함한다. IgG, IgA 및 IgD 항체 아이소타입에서, Fc 영역은, 항체의 2 중쇄의 제2 (C_{H2}) 및 제3 (C_{H3}) 불변 도메인으로부터 유래된, 2 동일한 단백질 단편을 포함하고; IgM 및 IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩타이드 쇄에서 3 중쇄 불변 도메인 (C_H 도메인 2-4)를 포함한다. IgG에 대하여, Fc 영역은 면역글로불린 도메인 C_γ2 및 C_γ3 그리고 C_γ1 및 C_γ2 사이 힌지를 포함한다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 다양할 수 있어도, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 위치 C226 또는 P230에서 아미노산 잔기 (또는 이들 2 아미노산 사이 아미노산)부터 중쇄의 카복시-말단까지 확대하기 위해 일반적으로 정의되고, 여기서 넘버링은 카밧에서 처럼 EU 지수에 따른 것이다. 인간 IgG Fc 영역의 C_{H2} 도메인은 약 아미노산 231 내지 약 아미노산 340 확장하고, 반면에 C_{H3} 도메인은 Fc 영역에서 C_{H2} 도메인의 C-말단 측에서 배치된다, 즉, IgG의 약 아미노산 341 내지 약 아미노산 447 확장한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, Fc 영역은, 임의의 동형이인자형 변이체, 또는 변이체 Fc (예를 들면, 비-자연 발생 Fc)를 포함하는, 천연 서열 Fc일 수 있다. Fc는 또한 단리에서 또는 Fc-포함 단백질 폴리펩타이드 예컨대 "Fc 영역을 포함하는 결합 단백질" 또한 일명 "Fc 융합 단백질" (예를 들면, 항체 또는 면역부착소)의 문맥에서 이러한 영역을 지칭할 수 있다.
- [0092] 또 다른 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 천연 서열 Fc 영역을 포함한다. "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견된 Fc 영역의 아미노산 서열에 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fcs의 다양한 동종이인자형을 포함한다 (참조, 예를 들면, Jefferis 등 (2009) mAbs 1:1).
- [0093] 특정 구현예에서, Fc 영역은, 바람직한 구조적 피처 및/또는 생물학적 활성을 제공하기 위해, 변이체 Fc 영역, 예를 들면, 모체 Fc 서열 (예를 들면, 변이체를 생성하기 위해 후속적으로 변형되는 비변형된 Fc 폴리펩타이드)에 비해 (예를 들면, 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입에 의해) 변형된 Fc 서열이다.
- [0094] 예를 들어, (a) 증가된 또는 감소된 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC)를 갖는, (b) 증가된 또는 감소된 보체 매개된 세포독성 (CDC)를 갖는, (c) C1q에 대하여 증가된 또는 감소된 친화성을 갖는 및/또는 (d) 모 Fc에 비해 Fc 수용체에 대하여 증가된 또는 감소된 친화성을 갖는 Fc 변이체를 생성하기 위해 Fc 영역에서 변형시킬 수 있다. 그와 같은 Fc 영역 변이체는 일반적으로 Fc 영역에서 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함할 것이다. 아미노산 변형 조합은 특히 바람직한 것으로 생각된다. 예를 들어, 변이체 Fc 영역은 그 안에, 예를 들면 본 명세서에서 확인된 특정 Fc 영역 위치의 2, 3, 4, 5, 등 치환을 포함할 수 있다.
- [0095] 변이체 Fc 영역은 또한 디설파이드 결합 형성에 관련된 아미노산이 제거되거나 다른 아미노산으로 대체되는 서열 변형을 포함할 수 있다. 그와 같은 제거는 본 명세서에서 기재된 항체를 생산하는데 사용된 숙주 세포에서 존재하는 다른 시스템-함유 단백질과 반응을 피할 수 있다. 시스템 잔기가 제거되는 경우조차, 단일 쇄 Fc 도메인은 여전히 비-공유적으로 함께 유지되는 이량체형 Fc 도메인을 여전히 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, Fc 영역은 선택된 숙주 세포와 더욱 양립가능하게 만들기 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, *E. 콜리*내 소화의 효소 예컨대 프로틴 이미노펩티다아제에 의해 인식될 수 있는, 전형적인 천연 Fc 영역의 N-말단 근처에서 PA 서열을 제거할 수 있다. 다른 구현예에서, Fc 도메인 안에서 하나 이상의 당화 부위는 제거될 수 있다. 전형적으로 당화되는 잔기 (예를 들면, 아스파라긴)은 세포용해 반응을 부여할 수 있다. 그와 같은 잔기는 결실될 수 있거나 미당화된 잔기 (예를 들면, 알라닌)으로 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, 보체와 상호작용에 관련된 부위, 예컨대 C1q 결합 부위는 Fc 영역으로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 인간 IgG1의 EKK 서열을 결실 또는 치환시킬 수 있다. 특정 구현예에서, Fc 수용체에 결합에 영향을 주는 부위, 바람직하게는 회수 수용체 결합 부위 이외 부위는 제거될 수 있다. 다른 구현예에서, Fc 영역은 ADCC 부위를 제거하기 위해 변형될 수 있다. ADCC 부위는 당해 기술에 공지되어 있다; 참조, 예를 들어, IgG1내 ADCC 부위에 대해 Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992). 변이체 Fc 도메인의 특정 예는 예를 들어, WO 97/34631 및 WO 96/32478에서 개시된다.
- [0096] 일 구현예에서, Fc의 힌지 영역은 힌지 영역에서 시스템 잔기의 수가 변경, 예를 들면, 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 Bodmer 등에 의해 미국 특허 번호 5,677,425에서 추가로 기재된다. Fc의 힌지 영역은 힌지 영역에서 시스템 잔기의 수는, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하기 위해 또는 항체

의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다. 일 구현예에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항체의 생물학적 반감기를 감소시키기 위해 돌연변이된다. 더 구체적으로, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스타필로코커스 단백질 A (SpA) 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 게면 영역 속에 도입된다. 이러한 접근법은 Ward 등에 의해 미국 특허 번호 6,165,745에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0097] 더욱 다른 구현예에서, Fc 영역은 항체의 효과기 기능(들)을 변경시키기 위해 상이한 아미노산 잔기로 적어도 하나의 아미노산 잔기를 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대하여 변경된 친화성을 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력을 보유하는 정도로 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화성이 변경되는 효과기 리간드는, 예를 들어, 보체의 C1 성분 또는 Fc 수용체일 수 있다. 이러한 접근법은, 모두 Winter 등에 의해, 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0098] 또 다른 예에서, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산은 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소된 또는 폐지된 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 갖도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 Idusogie 등에 의해 미국 특허 번호 6,194,551에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0099] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 안에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 변경되어 그것에 의해 보체를 고정시키기 위한 항체의 능력을 변경시킨다. 이러한 접근법은 Bodmer 등에 의해 PCT 공개 WO 94/29351에서 추가로 기재된다.

[0100] 더욱 또 다른 예에서, Fc 영역은 항체 의존적 세포성 세포독성 (ADCC)를 증가시키기 위해 및/또는 하기 위치에서 하나 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 Fc γ 수용체에 대하여 친화성을 증가시키기 위해 변형될 수 있다: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 또는 439. 예시적 치환은 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D, 및 332E를 포함한다. 예시적 변이체는 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, 및 267E/268F/324T를 포함한다. Fc γ R 및 보체 상호작용 향상을 위하여 다른 변형은 비제한적으로 치환 298A, 333A, 334A, 326A, 247I, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 305I, 및 396L을 포함한다. 이들 및 다른 변형은 Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691에서 검토된다.

[0101] Fc γ 수용체에 결합을 증가시키는 Fc 변형은 Fc 영역의 아미노산 위치 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 3338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439의 임의의 하나 이상에서 아미노산 변형을 포함하고, 여기서 Fc 영역에서 잔기의 넘버링은 카바에서처럼 EU 지수의 것이다 (W000/42072).

[0102] Fcs에 실시될 수 있는 다른 Fc 변형은 Fc γ R 및/또는 보체 단백질에 결합을 감소 또는 제거, 그것에 의하여 Fc-매개된 효과기 기능 예컨대 ADCC, ADCP, 및 CDC를 감소 또는 제거하기 위한 것이다. 예시적 변형은 위치 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 및 328에서 비제한적으로 치환, 삽입, 및 결실을 포함하고, 여기서 넘버링은 EU 지수에 따른 것이다. 예시적 치환은 비제한적으로 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L, 및 328R을 포함하고, 여기서 넘버링은 EU 지수에 따른 것이다. Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. Fc γ R 및 보체 상호작용 감소용 다른 변형은 치환 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V, 뿐만 아니라 단백질을 당화하지 않는 유기체 예컨대 박테리아에서 생산에 의해 또는 돌연변이 또는 효소 수단에 의해 위치 297에서 당화의 제거를 포함한다. 이들 및 다른 변형은 Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691에서 검토된다.

[0103] 선택적으로, Fc 영역은 당해 분야의 숙련가에 공지된 추가의 및/또는 대안적인 위치에서 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; PCT 특허 공보 WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 및 WO 06/020114).

- [0104] 억제성 수용체 FcγR11b에 대하여 친화성을 향상시키는 Fc 변이체는 또한 사용될 수 있다. 그와 같은 변이체는, 예를 들어 B 세포 및 단핵구를 포함하는, FcγR11b⁺ 세포에 관련된 면역조절 활성을 가진 Fc 융합 단백질을 제공할 수 있다. 일 구현예에서, Fc 변이체는 하나 이상의 활성화 수용체에 비해 FcγR11b에 선택적으로 향상된 친화성을 제공한다. FcγR11b에 결합 변형은, EU 지수에 따라, 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 및 332로 구성되는 군으로부터 선택되는 위치에서 하나 이상의 변형을 포함한다. FcγR11b 친화성 향상용 예시적 치환은 비제한적으로 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 및 332E를 포함한다. 예시적 치환은 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, 및 328Y를 포함한다. FcγR11b에 결합 향상용 다른 Fc 변이체는 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, 및 267E/328F를 포함한다.
- [0105] 그것의 리간드용 Fc 영역의 친화성 및 결합 특성은 비제한적으로, 평형 방법 (예를 들면, 효소-결합 면역흡수제 검정 (ELISA), 또는 방사선면역검정 (RIA)), 또는 동력학 (예를 들면, BIACORE 분석), 및 다른 방법 예컨대 간접적인 결합 검정, 경쟁적 억제 검정, 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들면, 겔 여과)를 포함하는 당해 분야에서 공지된 다양한 생체의 검정 방법 (생화학적 또는 면역학적 기반 검정)에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 방법은 검사될 성분의 하나 이상에서 표지를 사용할 수 있고/있거나 비제한적으로 발색, 형광, 발광성, 또는 동위원소 표지를 포함하는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화성 및 동력학의 상세한 설명은, 항체-면역원 상호작용에 집중하는, Paul, W. E., ed., *Fundamental Immunology*, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)에서 발견될 수 있다.
- [0106] 특정 구현예에서, 항체는 그것의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법은 가능하다. 예를 들어, 이것은 FcRn용 Fc 영역의 결합 친화성 증가에 의해 실시될 수 있다. 예를 들어, 더 많은 하기 잔기의 하나 이상은, 미국 특허 번호 6,277,375에서 기재된 바와 같이, 돌연변이될 수 있다: 252, 254, 256, 433, 435, 436. 특정 예시적 치환은 하나 이상의 하기: T252L, T254S, 및/또는 T256F를 포함한다. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는, Presta 등에 의해 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022에서 기재된 바와 같이, IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2 루프로부터 취득된 회수 수용체 결합 에피토프를 함유하기 위해 CH1 또는 CL 영역 안에서 변형될 수 있다. FcRn에 결합을 증가시키는 및/또는 약동학적 특성을 개선하는 다른 예시적 변이체는, 예를 들어 259I, 308F, 428L, 428M, 434S, 434H, 434F, 434Y, 및 434M을 포함하는, 위치 259, 308, 428, 및 434에서 치환을 포함한다. FcRn에 Fc 결합을 증가시키는 다른 변이체는 하기를 포함한다: 250E, 250Q, 428L, 428F, 250Q/428L (Hinton 등, 2004, *J. Biol. Chem.* 279(8): 6213-6216, Hinton 등 2006 *Journal of Immunology* 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 311A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 311S, 433R, 433S, 433I, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall'Acqua 등 *Journal of Immunology*, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua 등, 2006, *Journal of Biological Chemistry* 281:23514-23524). FcRn 결합 조정용 다른 변형은 Yeung 등, 2010, *J Immunol*, 182:7663-7671에서 기재된다. 특정 구현예에서, 특별한 생물학적 특징을 가진 하이브리드 IgG 아이소타입은 사용될 수 있다. 예를 들어, IgG1/IgG3 하이브리드 변이체는 2 아이소타입이 상이한 위치에서 IgG3으로부터 아미노산으로 CH2 및/또는 CH3 영역에서 IgG1 위치 치환에 의해 작제될 수 있다. 따라서 하나 이상의 치환, 예를 들면, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 422I, 435R, 및 436F를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체는 작제될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 다른 구현예에서, IgG1/IgG2 하이브리드 변이체는 2 아이소타입이 상이한 위치에서 IgG1로부터 아미노산으로 CH2 및/또는 CH3 영역에서 IgG2 위치 치환에 의해 작제될 수 있다. 따라서 하나 이상의 치환, 예를 들면, 하나 이상의 하기 아미노산 치환: 233E, 234L, 235L, -236G (위치 236에서 글리신의 삽입을 지칭함), 및 327A를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체는 작제될 수 있다.
- [0107] 또한, FcγR1, FcγRII, FcγRIII 및 FcRn용 인간 IgG1에서 결합 부위는 맵핑되어 왔고 개선된 결합을 가진 변이체는 기재되어 왔다 (참조 Shields, R.L. 등 (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604). 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서 특정 돌연변이는 FcγRIII에 결합을 개선하는 것으로 나타났다. 추가로, 하기 조합 돌연변이체는, 향상된 FcγRIIIa 결합 및 ADCC 활성을 나타내는 것으로 알려진, FcγRIII 결합을 개선하는 것으로 나타났다: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A (Shields 등, 2001). FcγRIIIa용 친화성에서 가장 큰 증가, FcγRIIb 결합에서 감소, 및 사이노몰구스 원숭이에서 강한 세포독성 활성을 보여주었던 S239D/I332E 및 S239D/I332E/A330L 돌연변이를 포함하는, FcγRIIIa에 강하게 향상된 결합을 가진 다른

IgG1 변이체는 확인되었다 (Lazar 등, 2006). 항체 예컨대 알렘투주맵 (CD52-특이적), 트라스투주맵 (HER2/neu-특이적), 리톡시맵 (CD20-특이적), 및 세툽시맵 (EGFR-특이적) 속에 삼중 돌연변이의 도입은 생체외 크게 향상된 ADCC 활성으로 번역하였고, S239D/I332E 변이체는 원숭이에서 B 세포를 고갈시키기 위해 향상된 수용력을 보여주었다 (Lazar 등, 2006). 게다가, Fc γ RIIIa에 향상된 결합을 나타냈던 그리고 부수적으로 B 세포 약성종양 및 유방 암의 모델에서 유전자도입 마우스 발현 인간 Fc γ RIIIa에서 ADCC 활성을 향상시켰던 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 돌연변이를 함유하는 IgG1 돌연변이체는 확인되어 왔다 (Stavenhagen 등, 2007; Nordstrom 등, 2011). 사용될 수 있는 다른 Fc 돌연변이체는 하기를 포함한다: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/ P396L, 및 M428L/N434S.

[0108] 또 다른 구현예에서, Fc-TRAIL 폴리펩타이드쇄는 제2 Fc-TRAIL 폴리펩타이드쇄로 이량체화된다 (참조 도 3). 특정한 구현예에서, 2 Fc-TRAIL 폴리펩타이드쇄는 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 Fc-TRAIL 폴리펩타이드쇄는 적어도 2 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 Fc-TRAIL 폴리펩타이드쇄는 적어도 3 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다.

[0109] 특정한 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는, 각각의 쇠가, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 4-TRAIL 도메인의 세트에 펩타이드-결합된 인간 IgG Fc 모이어티를 포함하는, 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된 2 폴리펩타이드쇄를 포함하고, 여기서 각각의 링커는 15-20 아미노산으로 구성되고 각각의 2 인터-TRAIL 단량체 링커는 3 G₄S 모티프를 포함한다.

[0110] 또 다른 구현예에서, Fc 영역은, 질환, 예를 들면, 암 치료에서 폴리펩타이드의 유효성을 향상시키기 위해, 효과기 기능에 대해 변형된다. 예를 들어 시스테인 잔기(들)은 Fc 영역에서 도입될 수 있고, 그것에 의해서 이 영역에서 쇠간 디설파이드 결합 형성을 허용한다. 그렇게 생성된 동종이량체성 폴리펩타이드는 개선된 내재화 능력 및/또는 증가된 보체-매개된 세포 사멸 및 항체-의존적 세포 세포독성 (ADCC)를 가질 수 있다. 향상된 항-종양 활성을 가진 동종이량체성 폴리펩타이드는 또한 이종이량작용성 교차-링커를 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 이중 Fc 영역을 갖는 그리고 그것에 의해서 향상된 보체 용해 및 ADCC 능력을 가질 수 있는 폴리펩타이드는 조작될 수 있다.

[0111] 특정한 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 도메인의 세트에 결합된, 인간 IgG Fc 모이어티, 또는 이의 단편을 포함한다. 특정한 구현예에서, 예를 들어, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 35-50, 100, 및 101 중 어느 하나를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 1, 2, 3, 또는 4 돌연변이를 포함한다.

[0112] 일 구현예에서, Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 암 세포 세포자멸사를 유도한다.

[0113] iii. Fab-Fc-TRAIL 및 Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드

[0114] 본 명세서에서 기재된 Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 항체 Fab 영역, 또는 이의 단편 (예를 들면, Fab-Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드)를 추가로 포함할 수 있다. "Fab"는, 2 쇠: VH 도메인 및 CH1 도메인을 포함하는 제1 쇠 그리고 VL 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 제2 쇠를 포함하는, 항체의 항원 결합부를 지칭한다. Fab가 과파인으로 치료된 항체의 N-말단 단편으로서 전형적으로 기재되고 힌지 영역의 부분을 포함하여도, 중쇄가 힌지의 부분을 포함하지 않는 결합 도메인을 지칭하는 경우 본 명세서에서 또한 사용된다. 또 다른 구현예에서, TRAIL 융합은 전장 중쇄 및 경쇄, 또는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서 TRAIL 융합은 전장 항체를 포함한다.

[0115] 일 구현예에서, Fab-Fc-TRAIL 융합 또는 전장 중쇄 및 경쇄 중쇄 TRAIL 융합, 또는 이의 단편은 제2 융합 폴리펩타이드쇄에 이량체화될 수 있다. 특정한 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드쇄는 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드쇄는 적어도 2 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드쇄는 적어도 3 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다.

[0116] 또 다른 구현예에서 Fab-Fc, 중쇄 및 경쇄, 전장 항체, 또는 이의 단편은 링커로 TRAIL 모이어티에 융합된다. 또 다른 구현예에서 링커는 아미노산 링커이다. 변형은 또한, 이들 변형에 후속적인 항원 결합 친화성이 유지되

는 한, Fab 영역 또는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변성 영역의 프레임워크 또는 연결 영역의 하나 이상 안에서 실시될 수 있다.

[0117] 또 다른 구현예에서, Fab-Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체의 세트에 결합된, 인간 Fc 모이어티, 또는 이의 단편에 결합된, 인간 Fab 모이어티, 또는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fab-Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 1, 2, 3, 또는 4 돌연변이를 포함한다.

[0118] TRAIL 융합은 본 명세서에서 기재하고, 또한 항체 Fab 영역, 또는 이의 항원-결합 부분 (Fab-TRAIL)을 포함할 수 있다. 일 구현예에서 Fab 영역은 전장 중쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fab 영역은 전장 중쇄 및 경쇄, 또는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fab-TRAIL 융합은 제2 융합 폴리펩타이드 쇠에 이량체화될 수 있다. 특정한 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드 쇠는 적어도 하나의 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드 쇠는 적어도 2 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 또 다른 구현예에서, 2 융합 폴리펩타이드 쇠는 적어도 3 인터-Fc 디설파이드 결합에 의해 이량체화된다.

[0119] 또 다른 구현예에서 Fab, 또는 이의 단편은 링커로 TRAIL 모이어티에 융합된다. 또 다른 구현예에서 링커는 아미노산 링커이다. 변형은 또한, 이들 변형에 후속적인 항원 결합 친화성이 유지되는 한, Fab 영역 또는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변성 영역의 프레임워크 또는 연결 영역의 하나 이상 안에서 실시될 수 있다.

[0120] 또 다른 구현예에서, Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, Fc 모이어티, 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체의 세트에 결합된, 인간 Fc 모이어티, 또는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fab-Fc-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 천연의 야생형 인간 TRAIL에서 발견되지 않는 적어도 1, 2, 3, 또는 4 돌연변이를 포함한다. 예시적 Fab-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 가용성 TRAIL (scTRAIL) 모이어티 (예를 들면, 서열 식별 번호: 99)에 융합된 항-EpCAM Fab를 포함할 수 있다.

[0121] iv. 알부민-TRAIL 융합 폴리펩타이드

[0122] 또 다른 구현예에서, TRAIL 모이어티는 알부민 모이어티 (예를 들면, 인간 혈청 알부민 (HSA))에 연결된다. 또 다른 구현예에서, 알부민-TRAIL 융합 폴리펩타이드는 1, 2, 또는 3 TRAIL 단량체를 포함한다.

[0123] 특정한 구현예에서, 단일 TRAIL 융합 폴리펩타이드 쇠는, 아미노-에서 카복시-말단 순서로, 알부민 모이어티, 링커, 제1 TRAIL 단량체, 인터-단량체 링커, 제2 TRAIL 단량체, 제2 인터-단량체 링커, 및 제3 TRAIL 단량체를 포함하는 단일 미분지된 폴리펩타이드를 형성하기 위해 3 인간 TRAIL 단량체의 세트에 펩타이드-결합된 인간 혈청 알부민 모이어티를 포함한다.

[0124] v. 이중특이적 융합 폴리펩타이드

[0125] 이중특이적 항체 융합은 또한 제공된다. 일 구현예에서, TRAIL 모이어티는 이중특이적 항체의 중쇄의 c-말단에 융합된다. 본 명세서에서 이중특이적 항체는 바람직하게는 비-중첩 또는 비-경쟁적 에피토프를 결합시키는 동일한 또는 상이한 단백질에 대하여 적어도 2 결합 특이성을 포함한다. 그와 같은 이중특이적 항체는 추가의 결합 특이성, 예를 들면, 또 다른 항원, 예컨대 종양유전자의 생성물에 대하여 제3 단백질 결합 특이성을 포함한다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들면 $F(ab')_2$ 이중특이적 항체)로서 제조될 수 있다.

[0126] D. 융합 폴리펩타이드의 생산 방법

[0127] 본 명세서에서 기재된 TRAIL 융합 단백질은 표준 재조합 기술에 의해 생산될 수 있다. 재조합 생산 방법은 최신식에서 널리 공지되고 항체의 후속적인 단리 및 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 순도로 정제로 원핵 및 진핵 세포에서 단백질 발현을 포함한다. 숙주 세포에서 결합 단백질의 발현을 위하여, 각각의 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 표준 방법에 의해 발현 벡터 속에 삽입된다. 발현은 적절한 원핵 또는 진핵 숙주 세포 (예컨대 CHO 세포, NSO 세포, SP2/0 세포, HEK293 세포, COS 세포, PER.C6 세포, 효모, 또는 *E. coli* 세포)에서 수행되고, 결합 단백질은 세포 (용해후 상청액 또는 세포)로부터 회수된다. 항체의 재조합 생산용 일반적인 방법은 최신식으로 공지되고, 예를 들어, 하기의 검토 논문에서 기재된다: Makrides, S.C., Protein Expr. Purif. 17 183-202 (1999); Geisse, S., 등, Protein Expr. Purif. 8 271-282 (1996); Kaufman, R.J., Mol. Biotechnol. 16 151-161 (2000); Werner, R.G., Drug Res. 48 870-880 (1998).

[0128] 폴리펩타이드는 종래의 정제 절차에 의해 배양 배지로부터 적합하게 분리될 수 있다. 정제는, 당해 분야에서 잘 알려진 알칼리성/SDS 치료, CsCl 밴딩, 컬럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동, 및 기타를 포함하는, 표준 기술에 의해, 세포 성분 또는 다른 오염물질, 예를 들면 다른 세포 핵산 또는 단백질을 제거하기 위해 수행될 수 있다. 참조 Ausubel, F., 등, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987). 상이한 방법은 잘 확립되고 단백질 정제, 예컨대 미생물 단백질로 친화성 크로마토그래피 (예를 들면 단백질 A 또는 단백질 G 친화성 크로마토그래피), 이온 교환 크로마토그래피 (예를 들면 양이온 교환 (카복실메틸 수지), 음이온 교환 (아미노 에틸 수지) 및 혼합식 교환), (예를 들면 베타-메르캅토에탄올 및 다른 SH 리간드로) 친화성 흡착, (예를 들면 페닐-세파로스, 아자-아레노필릭 수지, 또는 m-아미노페닐붕산으로) 소수성 상호작용 또는 방향족 흡착 크로마토그래피, (예를 들면 Ni(II)- 및 Cu(II)-친화성 물질로) 금속 킬레이트 친화성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 및 전기영동 방법 (예컨대 겔 전기영동, 모세관 전기영동)에 대하여 널리 퍼져 사용된다 (Vijayalakshmi, M.A. Appl. Biochem. Biotech. 75 93-102 (1998)). 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA 및 RNA는 쉽게 단리되고 종래의 절차를 이용하여 서열분석된다.

[0129] E. 링커

[0130] 다양한 링커는 본 명세서에서 기재된 융합 폴리펩타이드에서 사용될 수 있다. "에 연결된"은, 문맥에서, 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 직접적인 또는 간접적인 결합 또는 연결을 지칭한다. "링커"는 2 도메인 또는 영역을 함께 연결하는 하나 이상의 아미노산을 지칭한다. 그와 같은 링커 폴리펩타이드는 당해 분야에서 잘 알려진다 (참조 예를 들면, Holliger, P., 등 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., 등 (1994) Structure 2:1121-1123). 사용에 적합한 추가의 링커는 아래에서 발견될 수 있다: Registry of Standard Biological Parts에서 http://partsregistry.org/Protein_domains/Linker (참조 또한, 예를 들면, Crasto CJ and Feng JA. LINKER: a program to generate linker sequences for fusion proteins. Protein Eng 2000 May; 13(5) 309-12 및 George RA and Heringa J. An analysis of protein domain linkers: their classification and role in protein folding. Protein Eng 2002 Nov; 15(11) 871-9). 링커는 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90 또는 적어도 90-100 아미노산 길이일 수 있다.

[0131] Fc 영역 또는 알부민은 링커에 의해 TRAIL 모이어티로부터 분리될 수 있다. 추가로, TRAIL 모이어티의 각각의 TRAIL 단량체는 인터-단량체 링커에 의해 분리될 수 있다. 특정 구현예에서, 각각의 링커 또는 인터-도메인 링커는 5-25 아미노산을 포함한다. 일 구현예에서, 링커 또는 인터-도메인 링커는 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 10-15, 10-20, 10-25, 15-20, 15-25, 또는 20-25 아미노산을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 또는 인터-단량체 링커는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 아미노산을 포함한다. 특정한 구현예에서, 링커 또는 인터-단량체 링커는 15-20 아미노산을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 또는 인터-단량체 링커는 적어도 1, 2, 또는 3 G₄S 모티프를 포함한다. G₄S 모티프는 4 글리신 잔기 이어서 1 세린 잔기 (즉, 아미노산 서열 GGGGS)를 포함한다. 특정한 구현예에서, 링커 또는 인터-단량체 링커는 3 G₄S 모티프를 포함한다.

[0132] F. 조성물

[0133] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물, 뿐만 아니라 진단 목적을 위하여 또는 환자에 있어서 질환을 치료하기 위해 그와 같은 조성물의 이용 방법은 제공된다. 본 명세서에서 제공된 조성물은, 캐리어 (예를 들면, "약제학적으로 허용가능한 캐리어")와 함께 제형화된, 본 명세서에서 개시된 하나 이상의 폴리펩타이드를 함유한다. 일 구현예에서, 조성물은 항체 Fc 영역 또는 이의 단편 및/또는 Fab 또는 이의 단편 및/또는 항체 및/또는 알부민 (예를 들면, HSA)에 연결된 (예를 들면, 융합된) TRAIL 모이어티를 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0134] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 캐리어"는 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅물, 향균 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제, 그리고 생리적으로 양립가능한 기타를 포함한다. 캐리어는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 그리고 기타), 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은, 특히 주사가 용액용 액체 캐리어로서 이용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 멸균된 주사가 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위하여 멸균된 수용액 또는 분산물 및 멸균된 분말을 포함한다. 약제학적으로 활성 서브스틴스를 위하여 그와 같은 배지 및 제제의 사용은 당해 기술에 공지되어 있다. 임의의 부형제를 제외하고, 희석제 또는 제제는 활성 화합물과 양립불가능하고, 본 명세서에서 제공된 약제학적 조성물에서 이의

용도는 고려된다. 보충의 활성 화합물 (예를 들면, 추가의 항-암 제제)는 또한 조성물 속에 편입될 수 있다.

[0135] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장의 조건 하에 멸균되고 안정적이어야 한다. 조성물은 고 약물 농도에 적합한 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 다른 정렬된 구조로서 제형화될 수 있다. 조성물은, 요망하는 경우, 또한 소량의 습윤 또는 용해도 향상제, 안정화제, 보존제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 많은 사례에서, 조성물에서 등장제, 예를 들어, 염화나트륨, 당, 폴리알코올 에컨대 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것이 유용할 것이다. 주사가능 조성물의 장기 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에서 포함시킴으로써 유발될 수 있다.

[0136] 환자에 있어서 질환 치료의 문맥에서, 바람직하게는, 캐리어는 (예를 들면, 주사 또는 주입으로) 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척추 또는 표피 투여에 적합하다. 투여의 경로에 의존하여, 폴리펩타이드는 단백질을 불활성화시킬 수 있는 다른 천연 조건 및 산의 작용으로부터 이들을 보호하기 위해 물질에서 코팅될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드는 환자에 적절한 캐리어로, 예를 들어, 리포솜, 또는 희석제로 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 희석제는 염수 및 수성 완충제 용액을 포함한다. 리포솜은 수중유중수 CGF 에멀전, 뿐만 아니라 종래의 리포솜을 포함한다. 조성물은 당해 분야에서 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 숙련가에 의해 인정되는 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 의존하여 다양할 것이다.

[0137] 약제학적 조성물은 단독 또는 조합 요법으로, 즉, (예를 들면, 아래 더욱 상세하게 논의된 바와 같이) 다른 제제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0138] G. 방법 및 용도

[0139] 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드, 조성물, 및 방법은, 예를 들어, 암 세포 세포자멸사 및/또는 면역 반응의 항상 유도화에 연루하는 수많은 생체외 및 생체내 유용성을 갖는다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드 (예를 들면, 항체 Fc 영역 또는 이의 단편 및/또는 Fab 또는 이의 단편 및/또는 항체 및/또는 알부민 (예를 들면, HSA)에 연결된 (예를 들면, 융합된) TRAIL 모이머티를 포함하는 폴리펩타이드)는, 암 세포 세포자멸사 및/또는 다양한 질환에서 면역력 향상을 유도하기 위해, 생체외 또는 생체내, 배양물내 세포에, 또는 예를 들면, 생체내, 인간 대상체에 투여될 수 있다.

[0140] 용어 "치료한다", "치료하는", 및 "치료"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 기재된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료"의 방법은 질환 또는 장애 혹은 재발성 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 예방, 치유, 지연, 감소, 또는 상기 증상을 완화시키기 위해, 또는 그와 같은 치료의 부재 하에 기대된 것을 넘는 대상체의 생존을 연장시키기 위해 본 명세서에서 개시된 폴리펩타이드의 대상체에 투여를 사용한다.

[0141] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 질환 또는 이의 하나 이상의 증상의 중증도 및/또는 지속기간을 감소 또는 완화시키기, 질환의 진전을 예방하기, 질환의 퇴행을 야기하기, 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 재발, 발생, 개시 또는 진행을 예방하기, 질환을 검출하기, 또는 또 다른 요법 (예를 들면, 예방제 또는 치료제)의 예방적 또는 치료적 효과(들)을 향상 또는 개선하기에 충분한 요법의 양을 지칭한다.

[0142] 일 구현예에서, 질환은 암이다. 용어 "암"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 세포, 에컨대 종양의 조절되지 않는 성장 또는 증식의 조직으로서 정의된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 상기 용어는 전-악성 뿐만 아니라 악성 암을 포함한다.

[0143] 종양의 성장이 대상체에서 억제되도록, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 종양 세포의 성장 억제 방법이 추가로 제공된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 종양의 "성장을 억제시킨다"는 종양의 성장에서 임의의 측정가능한 감소, 예를 들면, 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 99%, 또는 100%만큼 종양의 성장의 억제를 포함한다.

[0144] 암은 고체 종양 또는 혈액 악성종양 (액체 종양)을 가진 암일 수 있다. 본 명세서에서 기재된 방법은 또한 전이성 암, 절제불가능 및/또는 난치의 암 (예를 들면, 이전의 면역요법에 난치성인 암), 및 재발성 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0145] 또한, 대상체에서 면역 반응이 변형되도록, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 면역 반응의 변형 방법은 본 명세서에서 제공된다. 바람직하게는, 반응은 향상, 자극 또는 상향조절된다. 일 구현예에서, 환자 (예를 들면, 인간 환자)에 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드 투여에 의해

암 요법용 면역 세포의 자극 (활성화) 방법은 제공된다. 또 다른 구현예에서, 입양 세포 전이 요법용 T 세포의 유지 방법은 제공된다. 또 다른 구현예에서, 입양 세포 전이 요법용 T 세포의 증식의 자극 방법은 제공된다. 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드로 향상 자극될 수 있는 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 포함한다. T 세포는 T_{eff} 세포, 예를 들면, CD4+ T_{eff} 세포, CD8+ T_{eff} 세포, T헬퍼 (T_h) 세포 및 T 세포독성 (T_c) 세포일 수 있다.

[0146] H. 키트 및 제조 물품

[0147] 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드 조성물 및 사용 지침을 함유하는 키트는 추가로 제공된다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도한 용도를 지시하는 표지 및 지침과 예정된 양으로 시약의 포장된 조합을 포함한다. 용어 표지 또는 지침은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급된 임의의 작성한, 또는 기록된 자료, 또는 달리 그것의 제조, 수송, 판매 또는 사용 동안 임의의 시간에서 키트를 동반하는 것을 포함한다. 인간에 투여용 또는 수의적 용도로 제조, 사용 또는 판매의 대리인에 의한 승인을 통지가 반영하는, 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 조절하는 정부 기관에 의해 처방된 형태일 수 있다. 표지 또는 지침은 또한 광고 전단지 및 안내서, 포장재, 및 청각 및 시각 지침을 포함할 수 있다.

[0148] 예를 들어, 일부 구현예에서, 키트는 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 따른 투여용 지침 및 적합한 컨테이너내 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구현예에서, 키트는 추가의 항종양제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 투여용 투약량 단위로서 적합한 컨테이너에서 제공된다. 적합한 컨테이너는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 시험 튜브를 포함한다. 컨테이너는 다양한 물질 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다.

[0149] 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 동결건조된 형태로 제공되고, 키트는 선택적으로 멸균된 및 생리적으로 허용 가능한 재구성 매체 예컨대 물, 염수, 완충 식염수, 및 기타를 함유할 수 있다. 그안에 함유된 조성물을 종사자 (예를 들면, 의사, 간호사, 또는 환자)가 투여하기 위해, 예를 들어, 투여 스케줄을 포함하는, 사용 지침과 다른 완충액, 희석제, 필터, 니들, 주사기, 및 포장 삽입물을 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0150] 본원 내내 인용된 모든 참조문헌, 예를 들어 발행된 또는 허가된 특허 또는 등가물을 포함하는 특허 문서; 특허 출원 공개; 및 비-특허 문헌 문서 또는 다른 원료 물질은, 참고로 개별적으로 편입된 것처럼, 참고로 본 명세서에서 그 전체가 이로써 편입된다. 임의의 서열 목록 및 서열 목록 정보는 이와 함께 본 개시내용의 일부로 간주된다.

[0151] 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에서 기재된 특정 구현예의 많은 등가물인, 불과 일상적인 실험과정을 이용하여 인식할 것이거나, 확인할 수 있다. 그와 같은 등가물은 하기 청구항에 의해 포괄되도록 의도된다. 임의의 복수의 종속 청구항 또는 실시예에서 개시된 구현예의 임의의 조합은 본 개시내용의 범위 이내인 것으로 고려된다.

[0152] 하기 예는 단지 설명적이고 많은 변화 및 등가물이 본 개시내용 판독시 당해 분야의 숙련가에 분명해질 것임에 따라 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위 제한으로서 해석되지 않아야 한다.

[0153] 본 명세서에서 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 본 명세서에서 참고로 그 전체가 편입된다.

[0154] 실시예

[0155] 실시예 1: 개선된 scTRAIL 포맷 방법 개발

[0156] 단백질 발현

[0157] 뉴클레오타이드 서열 인코딩 TRAIL은 HEK-293 (ATCC CRL-1573) 발현을 위하여 최적화된 코돈이고 하기 서열 T1-T9 (서열 식별 번호: 1-서열 식별 번호: 9)는 KpnI 및 NotI 제한 부위에서 플라스미드 pCEP4 (Invitrogen) 속으로 합성 및 클로닝된다. 밑줄친 텍스트는 리더 서열을 나타내고 항-EpCAM 항체 MOC-31의 중쇄 Fv는 볼드체로 보여진다. 각각의 리더 서열은 밑줄친다.

[0158] T1 (서열 식별 번호: 1)

[0159] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG**QVQLQQSGPELKKPG**ETVKISCKASGYFTNYGMN**WVKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAA**YLQINN**LK**NETATYFCARFAIKGDYWGQ**TTLVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ**ITYICNVNHKPSNTIKVDKKVEPKSCAGAGGGSGGGSGGGSSSTSEETISTVQEKQNI**SPLVREGRQORVA**AHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELV**IHEKGFYIYSQTYFRQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQ**

GGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSW
ESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRI
FVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLN
LHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDM
DHEASFFGAFLVG

[0160] T2 (서열 식별 번호: 2)

[0161] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQ
INNLKNETATYFCARFAIKGDYWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSK
NEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQ
GGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGR
KINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELK
ENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWES
SRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFV
SVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0162] T3 (서열 식별 번호: 3)

[0163] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQ
INNLKNETATYFCARFAIKGDYWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSK
NEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQ
GGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNE
KALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGG
IFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGGSGGGGSTSEETISTVQEKQONI SPLVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKA
LGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIF
ELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0164] T4 (서열 식별 번호: 4)

[0165] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQ
INNLKNETATYFCARFAIKGDYWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGH
SFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNE
HLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRF
QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSVRERGPQR
VAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLM
KSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0166] T5 (서열 식별 번호: 5)

[0167] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQ
INNLKNETATYFCARFAIKGDYWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGH
SFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNE
HLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQ
TYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGG
GSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELV IHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKY
TSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0168] T6 (서열 식별 번호: 6)

[0169] MGTPAQLLFLLLLWLPDTTGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQ
INNLKNETATYFCARFAIKGDYWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAHI TGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGH

SFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLV

[0170] T7 (서열 식별 번호: 7)

[0171] MGTPAQLLFLLLLWLPDITGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQINNLKNEDTATYFCARFAIKGDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLV

[0172] T8 (서열 식별 번호: 8)

[0173] MGTPAQLLFLLLLWLPDITGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQINNLKNEDTATYFCARFAIKGDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLV

[0174] T9 (서열 식별 번호: 9)

[0175] MGTPAQLLFLLLLWLPDITGQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVKQAPGRGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQINNLKNEDTATYFCARFAIKGDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAGAGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSSQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLV

[0176] MOC-31 (서열 식별 번호: 10)의 경쇄는 또한 pCEP4내 KpnI 및 NotI 부위 속에 합성 및 클로닝된다.

[0177] 서열 식별 번호: 10

[0178] MGTPAQLLFLLLLWLPDITGDIVMTQSAFNPVTLGTSASISCRSTKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVDPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVIYCAQNLIPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0179] 항-세포자멸적 단백질 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK-293F 세포 (현탁 배양에 적합한 FREESTYLE HEK-293 세포, ThermoFisher Cat.# R79007)은 회전 (125 rpm)하면서 플라스크내 현탁 배양물로서 4 mM L-글루타민 (Gibco) 및 1 % PLURONIC F-68 (Gibco)를 함유하는 FREESTYLE F17 배지 (Gibco)에서 성장된다. 세포는 세포 배양물의 밀리리터당 0.5 μ g의 플라스미드 pCEP4-T1 내지 pCEP4-T9 중 하나, 0.5 μ g의 플라스미드 pCEP4-MOC31 경쇄 (1 μ g의 총 DNA), 및 2.5 μ g의 선형 25 kDa 폴리에틸렌이민 (Polysciences Inc.)의 혼합물로 별도로 및 단독으로 공-형질감염된다. 형질감염의 시간에서 세포의 밀도는 1.5 - 2.0 e6 세포/ml이다. 세포는 5 mg/ml의 최종 농도로 첨가된 트립톤 N1 ("TN1", Organotechnie)로 다음 날 공급된다. 형질감염 후 6 일, 세포 배양물은 15분 동안 5,000 x g에서 원심분리되어 세포를 펠렛으로 만든다. 상청액 배지는 세포로부터 경사분리되고 정제용 제조에서 0.2 μ m 필터를 이용하여 여과된다.

[0180] **단백질 정제**

[0181] 항-EpCAM Fab-scTRAIL 변이체를 함유하는 배지는 AKTA Explorer (Amersham Biosciences)를 이용하여 MABSELECT (GE Healthcare) 수지 상에 별도로 장입된다. 친화성 포획 이후, 수지는 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.4 (Gibco®)로 세정되고 0.1 M 글리신-HCl, pH 3.5로 용출된다. 산 용출액은 1 M 트리스 염기의 1:100 용적을 이용하여 빠르게 중화된다. 단백질은 PBS, pH 7.4에 밤새 투석되고 -80℃에서 저장을 위하여 다음 날 분주된다.

[0182] **SDS-PAGE**

[0183] 1 마이크로그램의 각각의 정제된 항-EpCAM Fab-scTRAIL 변이체는 2-메르캅토에탄올 (1% 최종)의 존재 또는 부재 하에 10 분 동안 95℃에서 인큐베이션된다. 샘플은 NUPAGE 4-12% Bis Tris Gel (Invitrogen)상에 전기이동되고 SIMPLYBLUE SAFESTAIN (Invitrogen)을 이용하여 시각화된다. 염색된 겔은 ODYSSEY CLx 이미저 (LI-COR Biosciences)를 이용하여 스캐닝된다.

[0184] **크기 배제 크로마토그래피**

[0185] TSKGEL SuperSW3000 컬럼 (4.6 mm ID x 30 cm)(Tosoh BioSciences)는 Agilent 1100 HPLC (Agilent)를 이용하여 400 mM NaClO₄, 150 mM NaCl, pH 6.5로 평형화된다. 50 마이크로그램의 단백질은 0.35 ml/min의 유량으로 주사되고 280 nm에서 흡광도는 20 분 기간 동안 기록된다.

[0186] **세포 배양물**

[0187] HeLa 세포는 American Tissue Type Collection (ATCC)로부터 획득되고 10 % FBS, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 µg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM 배지 (Gibco)를 가진 플라스크에서 배양된다.

[0188] **발광성 세포 생존력 검정**

[0189] 세포는 96 웰 조직 배양판에서 10,000 세포 / 웰로 씨딩된다. 24 시간 후 세포는 Fab-scTRAIL 단백질의 증가하는 농도로 인큐베이션된다. 24 시간 치료 기간 후, 세포 ATP의 양은 CELLTITER-GLO 검정 (Promega)을 이용하여 검출되고 SYNERGY H1 플레이트 리더 (BioTek)에서 측정된다. 발광은 미치료된 대조군에 대해 정규화되고 이중치는 평균이고 Fab-scTRAIL 단백질 농도의 함수로 플롯팅된다. 비-선형 회귀는 PRISM 소프트웨어 (GraphPad)를 이용하여 4 파라미터 최소 자승법을 이용하여 적합화된다.

[0190] **결과**

[0191] 개선된 단일쇄 TRAIL (scTRAIL) 융합 단백질은 설계되었다. 시험 융합 파트너로서, 면역글로불린-유래된 폴리펩타이드는 선택되고, 특히, 이 실시예에서, scTRAIL은 항-EpCAM Fab (MOC-31)의 중쇄의 C-말단에 융합되었다 (도 1A). 단일 선형 폴리펩타이드쇄에 TRAIL 서열 연결을 위하여 글리신 세린 링커의 3 상이한 길이 및 TRAIL 서열의 3 상이한 길이는 체계적으로 조사된다 (도 1B).

[0192] 총 9 Fab-scTRAIL 융합 변이체는 Bcl-XL을 안정적으로 과발현시키는 HEK-293F 세포에서 생산되고 단백질 A 크로마토그래피를 이용하여 정제된다. 도 1C에서 나타난 바와 같이, 각각의 변이체에 대하여 환원 및 비-환원 조건 하에 각각의 단백질의 예상된 관측된 이동은 예상된 비-환원된 및 환원된 분자량에 상응할 것이다 (표 2).

표 2

Fab-scTRAIL 변이체	비 환원된 MW (kDa)	환원된 MW (kDa)
T1	113.6	90.3
T2	114.3	90.9
T3	114.9	91.5
T4	107.3	83.9
T5	107.9	84.6
T6	108.6	85.2
T7	105.2	81.8
T8	105.8	82.5
T9	106.5	83.2
MOC31 LC	23.4	23.4

[0193]

[0194] T9 변이체에서 짧은 TRAIL 서열 (TRAIL 아미노산 120-281) 및 긴 링커 길이 (15 아미노산: G₄S x 3 (서열 식별 번호: 106))의 조합은 MOC31 중쇄와 경쇄 사이 디설파이드 형성에서 유해한 효과를 갖는 것으로 믿어지고 ~ 83

kDa 밴드는 비-환원된 샘플에서 나타나는 것으로 예상된다. 이것은 잔존 변이체에 대하여 관측될 수 없고, 따라서 T9 변이체는 적합하지 않다.

[0195] 분석적 크기 배제는 모든 변이체 중에서, T6이 단일 주요 종의 최고 백분율 (약 98%)를 함유하는 것을 보여준다고 기대된다 (도 1D-L). 모든 변이체는 HELA 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 기능성인 것으로 예상된다 (도 2A-C). T7이 모든 변이체 중에서 효력 ($IC_{50} = 2.76e-10$)에서의 소수 개선을 보여준다고 기대되어도, T6 변이체의 TRAIL 서열 및 링커 길이는 그것의 예상된 양호한 SEC 프로파일 때문에 사용하기 위해 선택된다. 다음으로, T6 변이체에 융합 파트너로서 인간 IgG1 Fc는 Fc-scTRAIL을 생산하기 위해 사용되는 것이다.

[0196] 실시예 2: Fc-scTRAIL의 발현 및 정제

[0197] 방법

[0198] 단백질 발현

[0199] 뉴클레오타이드 서열 인코딩 Fc-scTRAIL은 KpnI 및 NotI 제한 부위에서 플라스미드 pCEP4 (Invitrogen) 속에 합성 및 클로닝되었다. 하기 서열에서, (발현 동안 제거되는) 리더 서열은 볼드체로 보여지고 반면 3 TRAIL 단량체는 상이한 밑줄치기에 의해 표시되고: 위치 1 (....), 위치 2 (___), 및 위치 3 (), 그리고 Fc 서열은 이탤릭체이다.

서열 식별 번호: 11

MGTPAQLLFLLLWLPDTTGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGGGGSGGGSGGGSGGGSSVRERGPQRVA AHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKIN
SWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYK
YTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEA
SFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSGGGSSVRERGPQRVA AHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALG
RKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQ
YIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDM
DHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSGGGSSVRERGPQRVA AHITGTRGRSNTLSSPNSKNE
KALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDK
QMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNE
HLIDMDHEASFFGAFLVG

[0200]

[0201] Fc-scTRAIL 단백질은 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK-293F 세포에서 발현되었고 실시예 1에서 기재된 바와 같이 정제되었다.

[0202] SDS-PAGE 및 크기 배제 크로마토그래피

[0203] SDS-PAGE 및 SEC는 실시예 1에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0204] 결과

[0205] Fc-scTRAIL은 양호하게 발현되고 비-응집된 형태로 정제될 수 있다

[0206] scTRAIL은 약동학을 개선하기 위해 인간 IgG1 (서열 식별 번호: 11)의 Fc에 융합되었다. 이러한 포맷에 대한 추가의 이점은 Fc 단편의 동종이량체화로 인해 매우 근접하는 2 TRAIL 사이토카인의 존재이다 (도 3). 이것이 유리한 것은 TRAIL의 증가된 클러스터링이 사이토카인의 막 결합된 형태를 모방하고 많은 암 세포주에 거쳐 프로 세포자멸적 신호의 강도를 개선하기 때문이다.

[0207] 정제된 Fc-scTRAIL의 관측된 분자량은 디설파이드 연결된 동종이량체 및 환원된 단량체 각각에 대하여 175 및

87 kDa의 예상된 분자량에 상응하였다 (도 4, 겔 삽입물). 추가의 밴드는 환원 조건 하에 존재하지 않았던 비-환원된 샘플에서 관측되었다. 이것은 겔에서 비정상 이동을 초래하는 TRAIL 삼량체 안에서 부정확한 쇠내 디설파이드 결합 형성 때문인 것으로 믿어진다. 더 높은 분자량 종에 관하여, 이것은 2 Fc-scTRAIL 동종이량체 사이 쇠간 디설파이드 결합 형성 때문인 것으로 믿어진다. 비-환원된 샘플에서, 밴드는 환원된 샘플과 동일한 위치에서 이동하는 것이 관측되었고, Fc-scTRAIL 동종이량체의 소수 분획이 디설파이드 연결되지 않는 것을 나타낸다. 분석적 크기 배제 크로마토그래피 (도 4)를 이용하여, 정제된 Fc-scTRAIL은, 그것의 이론적 분자량과 일치하는, 7.94 분의 체류 시간을 가진 단일 소수 중 (~98%)인 것으로 관측되었다.

[0208] **실시예 3: Fc-scTRAIL의 생체의 활성**

[0209] **방법**

[0210] **세포 배양**

[0211] COLO205, HCT116, DU145, PANC1, 및 Jurkat은 10% FBS, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지 (Gibco®)을 가진 플라스크에서 배양되었다.

[0212] **발광성 세포 생존력 검정**

[0213] 이 검정은 실시예 1에서 기재된 바와 같이 수행되었다. 항체는 항-인간 Fc 항체 (Jackson ImmunoResearch)의 등물 농도를 이용하여 교차-결합되었다.

[0214] **결과**

[0215] **Fc-scTRAIL은 효능적 항체보다 더 큰 효력으로 세포주를 거쳐 세포 사멸을 유도한다**

[0216] Fc-scTRAIL은 암 세포주 COLO205 (결장), HCT116 (결장), DU145 (전립선), 및 Jurkat (T 림프구)를 이용하는 세포 생존력 검정에서 관측된 바와 같이 기능적 활성이다. TRAIL 및 효능적 DR4 (Pukac 등, *Br. J. Cancer*, 2005 Apr 25; 92(8):1430-41) 및 DR5 (Adams 등, *Cell Death Differ.*, 2008 Apr;15(4):751-61) 항체에 비교하여, Fc-scTRAIL은 세포사멸사 유도에서 가장 활성이었다 (도 5A-5D). 양쪽 COLO205 및 HCT116 세포에서, Fc-scTRAIL은 생존력 곡선의 IC₅₀s에 의해 지시된 바와 같이 더 낮은 농도에서 세포 사멸을 유도시켰다. DU145 및 Jurkat 세포에서, Fc-scTRAIL은 세포 생존력에서 최대 감소를 유도하였다. 이러한 개선된 효력은 분자당 2 TRAIL 동종삼량체를 갖는 경우 우리의 치료 설계를 뒷받침하고 사망 수용체의 6가 결합은 TRAIL 및 효능적 항체, 각각의 3가 및 2가 수용체 결합보다 더욱 양호하다.

[0217] 도 6A에서 나타낸 바와 같이, Jurkat 세포는 교차-결합된 DR5 항체에 반응하여 세포사멸사를 경험할 뿐일 것이다. 교차-결합된 DR4 항체, 또는 가교결합의 부재 하에 DR4 및 DR5 항체는 매우 적은 효과를 갖는다. 그러나, Fc-scTRAIL은 교차-결합된 항-DR5보다 상당히 더 활성이다 (도 6B). 교차-결합된 항-DR4, 항-DR5 또는 항-DR4 및 5의 조합에 비교된 Fc-scTRAIL의 우월성은 다중 암 세포주, 예컨대 DU145, COLO205, 및 PANC1 세포에 걸쳐 보여졌다 (도 7A-C).

[0218] **실시예 4: Fc-scTRAIL의 세포사멸적 활성은 다원자가에 의존적이다**

[0219] **방법**

[0220] TRAIL 프로토머의 1, 2 또는 3에서 불활성화 Q205A 치환을 함유하는 Fc-scTRAIL의 변이체는 HEK293 발현에 대하여 코돈 최적화되었고, KpnI 및 NotI 부위를 이용하여 벡터 pCEP4 (Genscript, NJ) 속에 합성 및 클로닝되었다.

[0221] **단백질 발현**

[0222] 항-세포사멸적 단백질 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK-293F 세포 (현탁 배양에 적합한 FREESTYLE HEK-293 세포, ThermoFisher (Cat.# R79007)는 회전 (125 rpm)하면서 플라스크내 현탁 배양물로서 4 mM L-글루타민 (Gibco) 및 1 % PLURONIC F-68 (Gibco)를 함유하는 FREESTYLE F17 배지 (Gibco)에서 성장되었다. 세포는 세포 배양물의 밀리리터당 1 μ g의 플라스미드 DNA 및 2.5 μ g의 선형 25 kDa 폴리에틸렌이민 (Polysciences Inc.)로 공-형질감염되었다. 형질감염의 시간에서 세포의 밀도는 1.5-2.0 e6 세포/ml이었다. 세포는 5 mg/ml의 최종 농도에 첨가된 트립톤 N1 (Organotechnie)로 다음 날 공급되었다. 형질감염 후 6 일, 세포 배양물은 15 분 동안 5,000 x g에서 원심분리되어 세포를 펠렛으로 만들었다. 상청액 배지는 세포로부터 경사분리되었고 정제용 제조에서 0.2 μ m 필터를 이용하여 여과되었다.

[0223] **세포 배양**

- [0224] H1993 세포는 10% FBS, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지 (Gibco®)를 가진 플라스크에서 배양되었다.
- [0225] **발광성 세포 생존력 검정**
- [0226] 이 검정은 실시예 1에서 기재된 바와 같이 수행되었다.
- [0227] **결과**
- [0228] 세포자멸적 활성화와 Fc-scTRAIL의 6가 성질 사이 상관관계를 확인하기 위해, Fc-scTRAIL의 녹아웃 변이체는 DR4 및 5에 TRAIL 결합을 폐지한다고 공지되는 Q205A 돌연변이를 이용하여 생성되었다 (Hymowitz 등 2000, *Biochemistry* 39(4):633-40). 하기 변이체는 작제되었다: Fc-scTRAIL Q1은 TRAIL 프로토머 1에서 단일 Q205A 돌연변이를 함유하고, Fc-scTRAIL Q2는 TRAIL 프로토머 1 및 2에서 2 Q205A 돌연변이를 함유하고, Fc-scTRAIL Q3은 모든 3 TRAIL 프로토머에서 3 Q205A 돌연변이를 함유한다. 모든 3 변이체는 H1993 세포를 이용하는 세포 생존력 검정에서 Fc-scTRAIL에 대해 비교되었다. 도 8에서 나타난 바와 같이, 원자가에서 각각의 감소로, 양쪽 IC₅₀ 및 최대 세포 사멸은 감소되었다. 또한, 2의 원자가를 가진 Fc-scTRAIL Q2의 활성화는 2가 DR4 및 5 항체에 대하여 보여진 활성화와 다르지 않다. 이 연구는 효능제 항체에 비교된 Fc-scTRAIL 포맷의 이점을 강조한다.
- [0229] **실시예 5: 열적 및 열적 안정성 검정에서 FC-SCTRAIL의 안정성**
- [0230] **방법**
- [0231] **시차 주사 형광분석법**
- [0232] 25 마이크로그램의 단백질은 단백질 열 이동 검정 (Applied Biosystems)를 이용하여 분석되었고 형광은 25-99°C의 용융 범위에 걸쳐 VIIA 7 PCR 시스템 (Applied Biosystems)을 이용하여 검출되었다. 유도체-결정된 T_m은 단백질 열 이동 검정 (Applied Biosystems)를 이용하여 획득되었다.
- [0233] **마우스 혈청 안정성 검정**
- [0234] 혈청 안정성용 *생체*의 스크린으로서, Fc-scTRAIL은 37°C에서 0, 1, 3 및 7 일 동안 1 μ M의 최종 농도로 90% 마우스 혈청 (Sigma)에서 인큐베이션되었다. 샘플은 -80°C 그리고 인큐베이션의 끝에서 냉동된다. Fc-scTRAIL의 활성화는 결장직장 암종 세포주, HCT116을 이용하는 세포 생존력 검정에서 평가되었다. 세포는 96 웰 조직 배양판에서 10,000 세포 / 웰로 씨딩되었다. 24 시간 후 세포는 10 nM 농도에서 시작하는 혈청-인큐베이션된 Fc-scTRAIL의 희석 시리즈로 인큐베이션되었다. 24-시간 치료 기간 후, 세포 ATP의 양은 CELLTITER-GLO 검정 (Promega)을 이용하여 검출되었고 SYNERGY H1 플레이트 리더 (BioTek)에서 측정되었다. 발광은 미처리된 대조군에 대해 정규화되었고 삼중치는 평균이었고 단백질 농도의 함수로서 플롯팅되었다. 비-선형 회귀는 PRISM 소프트웨어 (GraphPad)를 이용하는 4 파라미터 최소 자승법을 이용하여 적합화되었다.
- [0235] **결과**
- [0236] **Fc-scTRAIL은 저 용융 온도를 갖는다**
- [0237] TRAIL 또는 효능적 DR4 및 DR5 항체에 비교된 세포자멸유도 활성화에서 상당한 개선에도 불구하고, 단백질 불안정의 입증은 Fc-scTRAIL에 대하여 관측되었다. 도 9A에서 나타난 바와 같이, Fc-scTRAIL의 열 안정성은 시차 주사 형광분석법에 의해 결정되었다. 예상외로, Fc-scTRAIL의 T_m (53°C)는 TRAIL보다 상당히 더 낮은 것으로 관측되었다 (71°C). 게다가, 초고 배경 상호작용은, Fc-scTRAIL의 비-천연 구조의 징후인, TRAIL이 아닌 Fc-scTRAIL과 단백질 열 이동 염료 사이 관측되었다. 아연의 배위는 TRAIL의 원상태 폴딩에 핵심이다 (Hymowitz 등, *Biochemistry*, 2000 Feb 1;39(4):633-40). 따라서, 정제된 Fc-scTRAIL의 아연 함량은 유도 커플링된 혈장 질량 분광분석법 (ICP-MS)를 이용하여 분석되었다. Fc-scTRAIL의 공지된 농도의 아연 함량은 측정되었고 물비에 기반되었고, Fc-scTRAIL의 단지 20%가 아연 원자를 함유하였다는 것이 추정되었다.
- [0238] **Fc-scTRAIL은 마우스 혈청에서 인큐베이션 후 활성을 손실한다**
- [0239] 혈청 안정성용 *생체*의 스크린으로서, Fc-scTRAIL은 37°C에서 0, 1, 3 및 7 일 동안 1 μ M의 최종 농도로 90% 마우스 혈청 (Sigma)에서 인큐베이션되었다. 후속적으로, 각각의 시점으로부터 샘플은 결장직장 암종 세포주, HCT116을 이용하는 세포 생존력 검정에서 평가되었고 결과는 도 9B에서 보여진다. 각각의 시점 대 일 0에 대하여 IC₅₀의 비를 이용하여, 24 시간 후 활성화의 무시할만한 손실이 있었지만 (도시되지 않음), 3 일 (5-배) 및 7

일 (34-배) 이후 활성에서 상당한 손실이 있었다는 것이 관측되었다.

[0240] 실시예 6: 안정성을 개선하는 TRAIL에 돌연변이의 확인

[0241] 방법

[0242] 효모 라이브러리 작제

[0243] TRAIL (114-281)용 핵산 서열은 JCat 코돈 적응 도구 (Grote 등, *Nucl. Acids Res.*, 2005 v 33, Issue Suppl 2, pp W526-W531)을 이용하여 *사카로마이세스 세레비지애*에 최적화되었다. TRAIL 뉴클레오타이드 서열은 V5 에피토프 태그에 의해 선행되고 이어서 담배 모자이크 바이러스 (TMV) 서열 및 FLAG 에피토프 태그 (서열 식별 번호: 12)로 이어진다. TMV 서열은 TMV의 레플리카제 유전자에서 발견된 종결 코돈을 함유하는 21 염기쌍 서열을 지칭하고 *사카로마이세스 세레비지애*에서 30% 통독을 갖는 것으로 보고되었다 (Namy 등, *EMBO Rep.* 2001 Sep;2(9):787-93). TMV 서열은 양쪽 가용성 TRAIL 및 TRAIL/AG α 융합 단백질의 발현을 허용하기 위해 편집되었다.

[0244] 서열 식별 번호: 12

[0245] GAACGCGTGGAGGGGTAAGCCTATACCTAACCCGCTGTTGGGGTTAGACAGCACGGGTGGATCCGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAAGAGGTAGAAGTAACACATTAAGTTCCCAAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAAGTCTTGGGAATCTTCAAGATCCG GTCATTCATTTTTGTCTAATTTGCACCTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTCATGAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCAGAAAGAAATTAAGAAACACCAAAACGATAAGCAATGGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAA ACTCATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGTATCTTGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTCGTTTCAGTCACCA ACGAACATTTGATTGATGATGACCAGCAAGCATCCTTTTCGGTGCCTTTTAGTAGGTGGAACACAATAGCAATTACAGGGCGCCTCAGGATCTGGTGACT ACAAGGACGACGATGACAAGGGTACCGGCGGGTCCGGAGCTAGTGCCAAAAG

[0246] 서열 식별 번호: 12는 정방향 프라미어 ET1 (Gaacgctggaggggtaagcctataccta) (서열 식별 번호: 14) 및 역방향 프라미어 ET2 (CTTTTGGCACTAGTCCGACCCGC) (서열 식별 번호: 15)를 이용하여 증폭되었고 플라스미드 V10을 생산하기 위해 ZERO BLUNT TOPO PCR 클로닝 키트를 이용하여 pCR4 Blunt-TOPO 벡터 속에 클로닝되었다.

[0247] 랜덤 돌연변이유발은 GENEMORPH II 랜덤 돌연변이유발 키트 (Agilent Technologies)를 이용하여 수행되었다. 20 PCR 반응은 설치되었고, 각각은 3 ng의 V10을 템플레이트 DNA로서 그리고 정방향 및 역방향 프라미어, ET31 (tacctaaccgctgttgggggttagacagcacgggtggatccGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCG) (서열 식별 번호: 16) 및 ET32 (TTGTCATCGTCCTTGTAGTCACCAGATCCTGAGGCGCCCTGTAATTGCTATTGTGTTCCACCTACTAAAAAGGCACCGAAAAAGGATG) (서열 식별 번호: 17)을 함유하였다. 20 사이클의 증폭 이후, PCR 반응은 풀링되었고 1% 아가로스 겔에서 전기이동되었다. PCR 생성물은 WIZARD SV 겔 및 PCR 클리업 키트 (Promega)를 이용하여 추출 및 정제되었다. 2차 PCR 증폭은 그 다음 Q5 Hot Start High-Fidelity 2X Master Mix 시스템 (New England Biolabs)를 이용하여 수행되었다. 정제된 1차 PCR 생성물은 이전처럼 정제된 겔 및 정방향 및 역방향 프라미어, ET81 (TACCTAACCCGCTGTTGGGG) (서열 식별 번호: 18) 및 ET82 (TTGTCATCGTCGTCCTTGTAGTC) (서열 식별 번호: 19)를 이용하여 8 사이클 동안 증폭되었다. 효모 디스플레이 벡터 pMYD1000 (Xu 등 2013)은 제한 효소, BamHI 및 KasI로 소화되었고, 겔 정제되었다. 전기천공을 위하여, 새롭게 제조된 능숙한 EBYZ 세포 (Xu 등 2013)은 3:1 비 (w/w)로 정제된 2차 PCR 생성물 및 소화된 벡터를 이용하여 인큐베이션되었고 이전에 기재된 바와 같이 전기천공되었다 (Benatuil 등 2010). 형질변환된 라이브러리는 진탕 (225 rpm)하면서 30°C에서 밤새 성장되었고, 분주되었고 -80°C에서 저장되었다. 라이브러리 크기는 선택적 배지에서 세포의 연속 희석 이후 1.1 e8인 것으로 추정되었다.

[0248] 효모 라이브러리 패닝

[0249] 라이브러리 패닝용 제조에서, 항원, DR5-Fc (Abcam)은 제조자의 지침에 따라 EZ-LINK 설폰-NHS-바이오틴 (ThermoFisher Scientific)으로 표지되었다. 우리는 단백질당 ~3 바이오틴 분자의 비를 결정하였다. 라이브러리 (1e10 세포)는 진탕 (225 rpm)하면서 30°C에서 24 시간 동안 SDCAA 배지 (텍스트로스-20 mg/ml, 카사미노산-10 mg/ml, 효모 질소 염기 - 3.4 mg/ml, 황산암모늄 - 10 mg/ml, Na₂HPO₄ - 5.4 mg/ml 및 NaH₂PO₄ - 7.4 mg/ml)에서 성장되었다. 세포는 그 다음 펠렛화되었고 SDGAA 배지 (갈락토스-20 mg/ml, 카사미노산-10 mg/ml, 효모 질소 염기 - 3.4 mg/ml, 황산암모늄 - 10 mg/ml, Na₂HPO₄ - 5.4 mg/ml 및 NaH₂PO₄ - 7.4 mg/ml)에서 재현탁되었고 진탕하면서 20°C에서 추가의 48 시간 동안 성장되어 효모 세포 표면에서 TRAIL의 발현을 유도하였다. 라이브러리 패닝의 제1 라운드는 자기 세포 분류를 이용하여 수행되었다. 간단히, 유도된 라이브러리 (1e10)으로부터 세포는 25°C에서 1 시간 동안 바이오틴-표지된 DR5-Fc (100 nM)로 인큐베이션되었고 항원 결합 세포는 스트렙타비딘

비드 및 자기 컬럼 (Miltenyi Biotec)을 이용하여 농축되었다. 세포는 자기 컬럼으로부터 SDCAA 배지 속으로 용출되었고 밤새 성장되었고 이어서 이전처럼 유도되었다. 후속적인 라운드의 패닝은 FACS를 이용하여 수행되었다. 제1 라운드의 패닝으로부터 유도된 세포는 25℃에서 1 시간 동안 100 nM 바이오틴-표지된 DR5-Fc 및 1 µg/ml의 항-FLAG (Sigma)로 인큐베이션되었다. 세포는 그 다음 세정 완충액 (0.5% BSA를 함유하는 PBS, pH 7.4)로 세정되었고 4℃에서 1 시간 동안 1 µg/ml의 양쪽 염소 항-마우스 Fc/Alexa488 (Invitrogen) 및 스트렙타비딘/Alexa647 (Invitrogen)으로 인큐베이션되었다. 표지된 세포는 FACSARIA III 세포 분류기 (BD Biosciences)를 이용하여 분류되었다. 이중 양성 세포의 최상부 5 %는 SDCAA 배지 속으로 분류되었고 다음 라운드를 위하여 팽창되었다. 패닝 라운드 3 및 4에서, 항원은 20 및 5 nM, 각각으로 감소되었다. 나중 패닝 라운드의 양쪽에서, 이중 양성 세포의 최상부 1.5%는 다음 라운드로 정방향 취득되었다.

[0250] 라운드 4 패닝으로부터 분류된 세포는 SDCAA 배지 플레이트에서 플레이트되었고 30℃에서 72 시간 동안 성장되었다. 개별 콜로니는 그 다음 96-웰 플레이트에서 1 ml SDCAA배양물을 접종하는데 사용되었다. 배양물은 이전처럼 성장 및 유도되었다. 세포는 그 다음 펠렛화되었고 어느 한쪽 10 nM의 DR5-Fc 또는 DR4-Fc (Abcam)으로 인큐베이션되었다. 양쪽 수용체에 결합의 최고 수준을 표시하였던 클론은 서열분석되었다.

[0251] **Fc-scTRAIL 포맷으로 TRAIL 돌연변이의 클로닝**

[0252] 돌연변이체 TRAIL 뉴클레오타이드 서열은 Fc-scTRAIL 포맷 (서열 식별 번호: 11)에서 각각의 3 TRAIL 단량체 위치에 대하여 정방향 및 역방향 프라이머의 3 쌍을 이용하여 최초 증폭되었다.

[0253] 위치 1

[0254] ET62

[0255] (GGAGAGGGTCTCGAGGAGGCGGAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGC) (서열 식별 번호: 29)

[0256] ET63

[0257] (TCTCTCGGTCTCCACTACCGCCACCTCTGATCTCCACCGCCACCTACTAAAAAGGCACCGAAAAAGGATGCT) (서열 식별 번호: 30)

[0258] 위치 2

[0259] ET64 (GAGAGAGGTCTCGTAGTGGTGGCGGAGGTTCAGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGC) (서열 식별 번호: 31)

[0260] ET65 (TCTCTCGGTCTCCTGAGCCTCCTCCGCACTGCCACCGCCTCCACCTACTAAAAAGGCACCGAAAAAGGATGCT) (서열 식별 번호: 32)

[0261] 위치 3

[0262] ET66 (GAGAGAGGTCTCGCTCAGGCGGAGGTGGCAGTGTGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGC) (서열 식별 번호: 33)

[0263] ET67 (TCTCTCGGTCTCCATTAACCTACTAAAAAGGCACCGAAAAAGGATGCT) (서열 식별 번호: 34)

[0264] 게다가, 인간 IgG1 Fc 영역은 합성되었고 (서열 식별 번호: 13) 정방향 프라이머, ET160 (GTTCTAGGTCTCATGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCT) (서열 식별 번호: 20), 및 역방향 프라이머, ET161 (CACATGGTCTCTCTCCACCGCGACAAGCTTAGCGA) (서열 식별 번호: 21)을 이용하여 증폭되었다.

[0265] 서열 식별 번호: 13

[0266] GTTCTAGGTCTCATGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTGCTTGGAGGACCTTCGGTGTTTCTTTTCCCCGAAGCCA
AAAGATACACTGATGATTTACGACGACCCGAGGTGACTGTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGAGGACCCAGAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGG
GTGGAGGTACACAATGCGAAAACGAAACCGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGTCAGCGTGTGACGGTGTGACACGAGGACTGGCTGAAC
GGGAAAGAGTATAAGTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATCCAAAGCCAAGGGCCAACCGCGGAGCCGCAAGTGTAC
ACGCTGCCTCCCTCGCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGGATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGATGGGAAAGC
AATGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCTTTTCTTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTACGGTGG
CAACAGGGGAACGTATTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGTGCATAACCACTACACTCAGAAGTCGCTAAGCTTGTCCGCGGGTGGAGGAAGAGACCAT
TGTG

[0267] 30 사이클의 증폭 이후, 각각의 개별 돌연변이체용 3 상이한 TRAIL 앰플리콘은 조합되었고 풀로서 겔 정제되었다. 인간 IgG1 Fc 앰플리콘은 별도로 겔 정제되었다. 조합 제한 소화/결찰 반응은 아래와 같이 설치되었다: TRAIL 앰플리콘, Fc 앰플리콘, 및 pSC4 벡터는 3:1:1 몰비로 조합되었고 T4 리가제 완충제 (Promega) 및 BSA

(New England Biolabs)의 존재 하에 20 유닛의 BsaI (New England Biolabs) 및 6 유닛의 T4 리가제 (Promega)로 인큐베이션되었다. 반응은 하기 조건으로 서모사이클러에서 진행되었다:

[0268] 단계 1 - 37°C (2 min)

[0269] 단계 2 - 16°C (3 min)

[0270] 단계 1 및 2는 50 회 이어서 50°C (5 min) 및 80°C (5 min) 사이클링되었다.

[0271] 반응은 능숙한 5-알과 E. 콜리 세포 (New England Biolabs) 속에 형질변환되었고 카르베니실린 (Teknova)를 함유하는 LB 플레이트에서 플레이트되었다. 다음 날 콜로니는 선택되었고 DNA 서열분석 및 단리를 위하여 배양되었다.

[0272] **단백질 발현**

[0273] 돌연변이체 Fc-scTRAIL 단백질은 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK293 F 세포에서 발현되었고 실시예 1에서 기재된 바와 같이 정제되었다.

[0274] **시차 주사 형광분석법**

[0275] 이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0276] **마우스 혈청 안정성 검정**

[0277] 이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0278] **결과**

[0279] **다중 유용한 돌연변이는 효모 디스플레이 선택을 통해 확인되었다**

[0280] TRAIL 동중삼량체의 안정성 개선이 Fc-scTRAIL의 T_M에서 향상 및 개선된 혈청 안정성으로 이어질 것인 가설을 제기했다. 따라서, 삼량체 형성을 안정화시킬 그리고 DR5에 결합을 개선할 TRAIL 이내 돌연변이의 확인은 구해졌다. TRAIL에서 랜덤 돌연변이의 라이브러리는 오류 유발 PCR을 이용하여 생성되었고, TRAIL 돌연변이체의 라이브러리는 효모의 표면에서 표시되었다. 라이브러리의 작은 서브셋의 서열분석은 클론의 55%가 1-2 아미노산 돌연변이를 각각 함유하였다는 것을 드러냈다. 미선택된 라이브러리의 유세포측정 분석은 항-FLAG를 이용하여 측정된 경우 표면에서 TRAIL의 양호한 발현을 드러냈지만; 항원, 바이오탄-표지된 DR5-Fc에 결합이 거의 없었다 (도 10A). 자기 세포 분류를 이용하는 초기 라운드의 패닝 이어서 FACS 및 항원의 감소하는 농도를 이용하는 3 후속적인 라운드의 패닝 후, 다수의 클론이 DR5 결합에 대하여 현재 양성이었다는 것이 관측되었다 (도 10B). 분류된 모집단의 최상부 1%는 성장되었고 개별적으로 특성규명되었다. 야생형 대조군에 비교된 DR5-Fc 결합에서 상당히 개선되는 예시적 클론이 도 10C에서 보여진다.

[0281] DR5-Fc에 더하여, DR4-Fc를 결합시키기 위해 확인되었던 개별 클론은 그 다음 DNA 서열분석되었다. 돌연변이체 뉴클레오타이드 서열은 포유동물 발현용 Fc-scTRAIL 포맷 속에 전달되었다. 돌연변이체 Fc-scTRAIL 단백질은 이전처럼 발현 및 정제되었고 열 이동 검정을 이용하여 추가로 특성규명되었다. 야생형 Fc-scTRAIL에 대하여 48°C에 비교된 T_M, (66-69°C)에서 가장 유의미한 증대를 보여주었던 돌연변이체 T148, T151, 및 T153이 도 11에서 보여진다. 흥미롭게도, 모든 3 돌연변이체는 보존적 아미노산 치환 I247V를 함유한다. 생체의 혈청 검정에서, 모든 3 돌연변이체는 야생형 Fc-scTRAIL에 비교하여 혈청에서 7-일 인큐베이션 이후 활성 손실 (6.5 - 10-배)에서 상당한 감소를 보여주었다 (도 12A-12D).

[0282] **실시예 7: 돌연변이는 증가된 안정성을 위하여 추가적으로 또는 상승작용으로 조합할 수 있다**

[0283] **방법**

[0284] **T183, T186 및 T191의 클로닝**

[0285] 돌연변이체 TRAIL 뉴클레오타이드 서열은 Jcat 코돈 적응 도구를 이용하는 인간 발현에 대하여 코돈 최적화되었고 합성되었다 (Genscript, NJ). 합성된 DNA는 그 다음 Fc-scTRAIL (서열 식별 번호: 11)에서 3 TRAIL 단량체 위치에 대하여 정방향 및 역방향 프라이머의 3 쌍을 이용하여 증폭되었다

[0286] 위치 1

[0287] ET154 (GTTCTAGGTCTCAAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTG) (서열 식별 번호: 22)

- [0288] ET155 (CACAATGGTCTCTACCACCGCCACCAGAAAGGCACCGA) (서열 식별 번호: 23)
- [0289] 위치 2
- [0290] ET156 (GTTCTAGGTCTCATGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTG) (서열 식별 번호: 24)
- [0291] ET157 (CACAATGGTCTCTCCCGCCGCCACCAGAAAGGCACCGA) (서열 식별 번호: 25)
- [0292] 위치 3
- [0293] ET158 (GTTCTAGGTCTCACGGGGCGGCAGTGGTGGAGGTG) (서열 식별 번호: 26)
- [0294] ET159 (CACAATGGTCTCTATTAGCCACCAGAAAGGCACCGA) (서열 식별 번호: 27)
- [0295] 30 사이클의 증폭 이후, 각각의 개별 돌연변이체용 3 상이한 TRAIL 앰플리콘은 조합되었고 풀로서 정제되었다. TRAIL 앰플리콘 및 인간 IgG1 Fc 앰플리콘은 상기에 기재된 바와 같이 pSC4 벡터 속에 클로닝되었다.
- [0296] **시차 주사 형광분석법**
- [0297] 이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.
- [0298] **마우스 혈청 안정성 검정**
- [0299] 이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.
- [0300] **결과**
- [0301] **돌연변이 조합은 안정성을 추가로 향상시킨다**
- [0302] 관측된 T_m 및 혈청 안정성에서 개선에 기반하여, T148, T151, 및 T153으로부터 돌연변이는 3 신규한 조합 돌연변이체, T183, T186, 및 T191을 창출하기 위해 조합되었다 (도 13). 발현 (Kelley 등 2005)를 개선하기 위해 나타났던, 2 추가의 돌연변이, Y213W 및 S215D는 또한 포함되었다. 열 이동 검정에서, T183 및 T191은 77 및 72°C, 각각의 더욱 추가로 향상된 T_m 을 표시하였고, 반면 T186의 T_m 은 친계 돌연변이체로부터 상당히 개선되지 않았다. 마우스 혈청에서 7-일 인큐베이션 후, T183 및 T186은 4-배 및 4.5-배 활성 손실을 보여주었고 반면 T191은 야생형에 비교하여 < 4-배 활성 손실을 보여주는 가장 개선된 것이었다 (도 14A-14D).
- [0303] **실시예 8: 예시적 클론 T191의 생체의 활성**
- [0304] **방법**
- [0305] **세포 배양**
- [0306] A549, DU145, 및 HOP62 세포는 10% FBS, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지 (Gibco)를 가진 플라스크에서 배양되었다. PANC-1은 DMEM 배지 (Gibco)를 이용하여 배양되었고 반면 SK-LU-1은 EMEM 배지 (ATCC)를 이용하여 배양되었다. 양쪽 배지는 10% FBS, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 μ g/mL 스트렙토마이신으로 또한 보충되었다.
- [0307] **발광성 세포 생존력 검정**
- [0308] 이 검정은 실시예 7에서 기재된 바와 같이 수행되었다.
- [0309] **결과**
- [0310] **T191은 rhTRAIL 가용성 리간드에 비교하여 향상된 세포 사멸을 표시한다**
- [0311] DU145, A549, PANC-1, HOP62, 및 SK-LU-1 세포주는 천연 TRAIL에 우세하게 비감수성이다. 도 15A-15E에서 나타난 바와 같이, T191은 개선된 IC₅₀s 뿐만 아니라 더욱 중요하게는 모든 5 세포주에서 TRAIL에 비교하여 향상된 최대 세포 사멸을 보여주었다. DU145 세포에서, Fc-매개된 가교결합을 제공하기 위해 항-Fc 항체의 동등 물 농도의 첨가는 세포 사망 유도에서 T191의 활성에서 효과가 없었다 (도 16).
- [0312] **실시예 9: 클론 T191은 생체의 세포사멸사를 유도한다**
- [0313] 카스파제-8, Bid, PARP 및 GAPDH에 대한 면역블랏 분석

- [0314] 세포는 밤새 2.7 mL 배지내 6.0×10^5 세포/웰로 6-웰 플레이트에 씨딩되었다. 10 nM의 AFFINIPURE 염소 항-인간 IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.)와 무관하게 T191 (10 nM)은 각각의 웰에 첨가되었고 37°C에서 2, 4, 8, 또는 24 시간 동안 인큐베이션되었다.
- [0315] 0 및 24 시간에서 미치료된 샘플은 대조군으로서 작용하였다. 인큐베이션의 끝에, 각각의 웰들로부터 배지는 수집되었고 세포는 빙랭된 돌베코 포스페이트 완충액 염수 (PBS), pH7.4 (Gibco)로 세정되었고, 0.25% 트립신 (Gibco)로 트립신화되었고, 15 ml 튜브 속에 수집되었다. 세포는 펠렛화되었고 빙랭된 PBS에서 세정되었고, 250 μ l의 용해 완충액 (RIPA 용해 및 추출 완충액 (Thermo Scientific) + 프로테아제 억제제 카테일 (Sigma), 포스파타제 억제제 카테일 2 (Sigma), 1 mM 나트륨 오르토티바나테이트, 10 mM 나트륨 파이로포스페이트, 50 μ M 페닐아르신, 10 μ M bpV, 10 mM B-글리세로포스페이트, 1 M 나트륨 플루오라이드)에서 용해되었다. 세포 용해물은 최소의 30 분 동안 빙상에서 인큐베이션되었고; 그 다음 1.5ml 마이크로원심분리기 튜브 속에 전달되었고 -80°C에서 저장되었다. 단백질 농도는, 제조자의 프로토콜에 따라, BCA 검정 (Pierce)를 이용하여 결정되었다.
- [0316] 단백질 샘플 (15 μ g)은 NUPAGE 4-12% Bis-Tris 겔 (Invitrogen)상에 장입되었고 겔 전기영동에 의해 분리되었다. 단백질은 IBLOT 건조 블랏팅 시스템 (Invitrogen)을 이용하여 니트로셀룰로스 막에 전달되었다. 막은 ODYSSEY 차단 완충액 (LI-COR)에서 실온에 1 시간 동안 차단되었고, 이어서 1:1 오딧세이 차단 완충액/PBST (DPBS (Gibco) + 0.1 % TWEEN 20)에서 희석된 1차 항체로 4°C에서 밤새 인큐베이션되었다. 하기 단백질에 대한 항체는 사용되었다: 카스파제-8 (Santa Cruz Biotechnology, sc-6136), BID (Cell Signaling Technology, #2002), PARP (Cell Signaling Technology, #9532), 및 GAPDH (Cell Signaling Technology, #2118). 다음 날, 막은 PBST로 그리고 실온에서 1 시간 동안 2차 항체: IRDYE 800CW 염소 항-토끼 IgG (H+L) 또는 IRDYE 800CW 당나귀 항-염소 IgG (H+L) (LI-COR)로 인큐베이션되었다. 막은 PBST에서 1회 더 세정되었고 ODYSSEY CLx 이미징 시스템 (LI-COR)을 이용하여 이미지화되었다.
- [0317] **T191은 카스파제-8 절단을 통해 세포자멸사를 빠르게 유도시킨다**
- [0318] DU145 세포에서 T191 유도된 세포자멸사의 시간경과는 조사되었다. 세포는 10 nM의 T191로 2, 4, 8 및 24 시간 동안 치료되었고, 그 다음 용해되었고 면역블랏팅에 의해 분석되었다. 우리는 또한 항-인간 Fc 항체의 존재 하에 T191 인큐베이션에 의해 T191 유도된 세포자멸사에서 Fc 가교결합의 효과를 조사하였다. 도 17에서 나타낸 바와 같이, 세포자멸사의 유도는 T191 치료의 단지 2 시간 후 관측되었다. 43/41 kDa 및 18 kDa에서 절단 생성물의 검출에 의해 마킹된 바와 같이, 카스파제 8 활성화는 2 시간의 치료 후, 그러나 어느 한쪽 0 또는 24 시간에 미치료된 세포에서 관측되었다. 풀이 활성화 후 고갈됨에 따라 카스파제 8의 총 수준은 24 시간에 걸쳐 감소하였다. 활성 카스파제용 기제임에 따라 절단된 BID (15 kDa)는 카스파제 8의 활성을 뒷받침한다. 세포자멸사용 미토콘드리아 경로를 또한 개시한다. 절단된 PARP (89 kDa)는 모든 치료 시점에서 관측되고 세포에서 세포자멸사의 실행을 마킹한다. 카스파제 8, BID, 및 PARP 활성화의 동력학은 Fc-매개된 가교결합시 변화되지 않았다. 이들 결과는 치료후 세포 생존력에서 변화용 기전으로서 T191에 의해 세포자멸사의 급속 유도를 입증한다.
- [0319] **실시예 10: 클론 T191용 반감기 결정**
- [0320] **방법**
- [0321] **DR4 및 DR5-His의 클로닝**
- [0322] His6 태그 (서열 식별 번호: 107)에 융합된 DR4 (1-239) 및 DR5 (1-181)의 뉴클레오타이드 서열은 합성되었고 HEK293 발현 (Genscript, NJ)를 위하여 코돈 최적화되었다. 양쪽 서열은 KpnI 및 XhoI 제한 부위에서 pCEP4 속에 클로닝되었다.
- [0323] **단백질 발현**
- [0324] DR4-His 및 DR5-His 단백질은 회전 (125 rpm)하면서 플라스크내 현탁 배양물로서 4 mM L-글루타민 (Gibco) 및 1 % PLURONIC F-68 (Gibco)를 함유하는 FREESTYLE F17 배지 (Gibco)에서 성장된 HEK293F 세포에서 발현되었다. 세포는 실시예 1에서 기재된 바와 같이 형질감염되었다.
- [0325] **단백질 정제**
- [0326] 800 mM 이미다졸, pH 7.0을 함유하는 PBS는 ~ 5 mM 이미다졸의 최종 농도에 대하여 DR4-His 및 DR5-His를 함유하는 배지에 첨가되었다. 배지는 그 다음 AKTAEXPLORER (Amersham Biosciences)를 이용하여 완전한 His-태그 정제 수지 (Roche)에 장입되었고 0.5 M NaCl, pH 7.0을 함유하는 PBS로 세정되었다. 양쪽 His-태그화된 단백질

은 그 다음 400 mM 이미다졸, pH 7.0을 함유하는 PBS를 이용하여 용출되었고, PBS, pH 7.4 속에 밤새 투석되었고 -80℃에서 저장되었다.

[0327] **마우스에서 반감기 결정**

[0328] 6-8 주령 및 18-20 g 체중에서 4 C57BL/6 마우스의 5 그룹 (Charles River Laboratories)은 DPBS (Gibco)에서 어느 한쪽 5 mg/kg 또는 1 mg/kg의 T191로 각각 주사되었고 특정 시점에서 채혈되었다: 0.5, 8.5, 24, 48, 72, 92, 120, 168, 및 224 시간. 0.5-시간 그룹을 예외로, 각각의 마우스는 2 시점에서 채혈되었고, 초기 시점은 꼬리 정맥 채혈이고 이어서 말단 심장 채혈은 말기 시점이었다. 0.5-시간 그룹에서 마우스는 단일 말단 채혈을 받았다. 혈액은 레드-캡 혈청 분리기 (Sarstedt Cat # 16.441.100)에서 수집되었고 마이크로원심분리기 (Eppendorf)에서 4℃에 8 분 동안 12,500rpm으로 원심분리되었다. 혈청은 신선한 1.5 ml 마이크로원심분리기 튜브에 전달되었고 -80℃에서 저장되었다.

[0329] 마우스 혈청에서 T191 단백질 수준은 ELISA에 의해 측정되었다. 플레이트 (384-웰)은 DPBS (Gibco)에서 희석된 어느 한쪽 1 µg/ml DR4-His 또는 DR5-His로 실온에서 밤새 코팅되었다. 플레이트는 실온에서 1 시간 동안 2 % 소 혈청 알부민 (Sigma)를 함유하는 DPBS로 차단되고 그 다음 PBST (DPBS + 0.05% TWEEN-20)으로 세정된다. 완충액 (900 - 0.15 ng/ml)에서 희석된 T191을 새롭게 해동하였던 동안 희석 완충액 (2% BSA 및 0.1 % TWEEN 20/DPBS를 함유하는 DPBS를 이용하여 연속으로 희석된 (10,000 - 500 배) 혈청 샘플은 표준으로서 사용되었다. 샘플은 실온에서 2 시간 동안 코팅된 수용체로 인큐베이션되었다. 플레이트는 PBST에서 세정되었고, 그 다음 실온에서 1 시간 동안 페록시다아제-콘주게이션된 AFFINIPURE 염소 항-인간 IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.)로 인큐베이션되었다. 플레이트는 PBST로 세차 세정되고 SUPERSIGNAL ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (ThermoFisher Scientific)으로 인큐베이션된다. 발광은 SYNERGY H1 판독기 (BioTek)를 이용하여 검출되었다. 미가공 발광은 단지 웰들을 완충하기 위해 정규화되었고 그 다음 4-pt 로지스틱 곡선을 이용하여 표준 곡선으로 회귀되었다. 회귀된 값은 희석 인자에 의해 정정되고, 그 다음 평균화되어 T191의 샘플 농도를 결정한다.

[0330] 시간 (시)의 함수로서 T191의 혈청 수준은 각각의 그룹의 데이터 (5 mg/kg 및 1 mg/kg 그룹, DR5- 또는 DR4-결합 검정 측정)에 대하여 MATLAB (버전 8.5.0.197613 (R2015a), License Number 518808)을 이용하는 쌍-지수 곡선 ($y = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$) (식 중 y는 약물 농도를 나타내고, t는 시간을 나타내고, 베타<알파)로 적합화되었다. 적합화는 비-선형 최소 자승 회귀 함수 (nlinfit.m in Matlab)을 이용하여 달성되었고, 중량은 각각의 혈청 약물 농도 (생물학적 복제)에 적용되어 적합화된 모델의 그 값의 영향을 증가/감소시키는 것이었다. 주어진 시간에서 각각의 혈청 약물 농도에 적용된 중량은 그 시점과 관련된 모든 혈청 약물 농도의 표준 편차의 역수와 동일하였다. 기술기는 말단 반감기 (반감기 = $\log(2)/\beta$)를 계산하는데 사용되었다.

[0331] **결과**

[0332] **T191은 마우스에서 연장된 말단 반감기를 갖는다**

[0333] T191이 마우스에서 개선된 약동학을 가졌는지를 조사하기 위해, C57BL/6 마우스는 2 용량, 1 및 5 mg/kg 중 하나로 주사되었다. 마우스는 몇 개의 시점 (0.5, 8.5, 24, 48, 72, 92, 120, 168, 및 224 시간)에서 채혈되었고 혈청에서 T191의 기능성 수준은 DR4 및 DR5 결합 ELISA에 의해 결정되었다. 약물 농도는 그 다음 시간의 함수로서 플롯팅되었고 (도 15A-15E) 상기 곡선으로부터, T191용 말단 반감기는 결정되었다 (표 3).

표 3: C57BL/6 마우스에서 T191의 말단 반감기

반감기 (시) (95% 신뢰 구간)	DR5-계 ELISA	DR4-계 ELISA
5 mg/kg bw 용량	39.4 (35.2-44.8)	43.5 (39.6-48.3)
1 mg/kg bw 용량	33.7 (29.6-39.0)	41.1 (36.3-47.3)

[0334]

[0335] 값은 용량 및 ELISA 검정에 독립적으로 일관된다. 말단 반감기는, 마우스에서 3.6 분의 TRAIL의 보고된 반감기에 비교하여, 30 시간 초과이다 (Kelley 등 2001).

[0336] 실시예 11: COLO205 이종이식 모델에서 T191의 효능

[0337] 방법

[0338] 단백질

[0339] 재조합 인간 TRAIL은 구매되었다 (Peprotech). Fc-scTRAIL 변이체, T191은 상기 기재된 바와 같이 발현 및 정제되었다.

[0340] COLO205 이종이식 모델

[0341] 6 주령 및 18-20 g 체중에서 누드 마우스 (NU-Foxn1nu; Charles River Laboratories)는 50% MATRIGEL (Corning)내 COLO205 세포 (3e6)의 현탁액으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 주사되었다. 종양 측정은 디지털 캘리퍼스를 이용하여 작성되었고 종양 용적은 하기 방정식을 이용하여 계산되었다: $\pi/6(L \times W^2)$ (식 중 "W"는 최대 폭이고 "L"은 최대 길이이다). 일단 종양이 충분한 크기 (250 mm³)이었다면, 마우스는 5 그룹 (9 마우스 각각)으로 무작위 추출되었고 지시된 용량 및 스케줄 (표 4)에서 어느 한쪽 PBS pH 7.4, TRAIL, 또는 T191로 2 일 후 주사되었다.

표 4: COLO205 이종이식 연구용 치료 그룹

그룹	치료 및 용량	치료 일수
A	PBS	1,3,5
B	TRAIL - 1 mg/kg	1,2,3,4,5
C	T191 - 1 mg/kg	1,2,3,4,5
D	T191 - 1 mg/kg	1,3,5
E	T191 - 5 mg/kg	1

[0342]

[0343] 종양 용적 및 체중은 그 다음 총 23 일 동안 매주 2회 모니터링되었다. 마지막 측정 이후, 마우스는 채혈되었고 종양은 미래의 조직학적 평가를 위하여 수확되었다. 치료 그룹 사이 통계적인 차이를 결정하기 위해, 원-웨이 ANOVA 분석은 각각의 마우스에 대하여 일 23 동안 종양 용적에서 단편적인 변화를 이용하여 수행되었다.

[0344] 결과

[0345] T191은 동등 투약으로 COLO205 이종이식 모델에서 더 강한 반응을 입증한다

[0346] T191의 증가된 생체외 활성 및 연장된 반감기가 개선된 생체내 효능으로 번역하였는지를 조사하기 위해, T191 및 TRAIL은 COLO205 이종이식 모델에서 비교되었다. 도 19에서 나타낸 바와 같이, 종양은 PBS 단독으로 치료된 마우스에서 빠르게 성장하였고 반면 1 mg/kg으로 TRAIL의 5 연속적인 용량은 종양 성장을 약간 지연시켰지만 PBS 대조군으로부터 통계적으로 유의미한 것으로 결정되지 않았다 (표 5). 그에 반해서, 1 mg/kg으로 T191의 5 연속적인 용량은 연구의 일 16까지 초기 퇴행 및 지연된 결과물을 초래하였고 반면 5 mg/kg으로 T191의 단일 용량은 23-일 연구의 지속기간 동안 상당한 종양 퇴행 및 억제된 결과물을 야기하였다. 양쪽 T191 치료 그룹은 PBS 대조군 및 TRAIL 치료된 마우스와 통계적으로 상이한 것으로 결정되었다 (표 5).

표 5: 치료 그룹 사이 랭크 합계 비교 시험에서 P 값

	TRAIL (5 x 1 mg/kg)	T191 (5 x 1 mg/kg)	T191 (1 x 5 mg/kg)
PBS	0.276	< 0.005	< 0.005
TRAIL (5 x 1 mg/kg)		0.011	< 0.005
T191 (5 x 1 mg/kg)			0.998
T191 (1 x 5 mg/kg)			

[0347]

[0348] 실시예 12: HCC2998 및 LS411N 이종이식 모델에서 T191의 효능

[0349] 방법

[0350] HCC2998 및 LS411N 이종이식 모델

[0351] 6 주령 및 18-21 g 체중에서 누드 마우스 (NU-Foxn1nu; Charles River Laboratories)는 50% MATRIGEL (Corning)내 HCC2998 또는 LS411N 세포 (5e6)의 현탁액으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 주사되었다. 종양 측정은 디지털 캘리퍼스를 이용하여 작성되었고 종양 용적은 하기 방정식을 이용하여 계산되었다: $\pi/6(L \times W^2)$ (식

중 "W"는 최대 폭이고 "L"은 최대 길이이다). 일단 종양이 충분한 크기 ($\sim 200 \text{ mm}^3$)이었다면, 마우스는 2 그룹 (5 마우스 각각)으로 무작위 추출되었고 지시된 용량 및 스케줄 (표 6)에서 어느 한쪽 PBS pH 7.4, T191로 주사되었다.

표 6: HCC2998 또는 LS411N 이종이식 연구용 치료 그룹

그룹	치료 및 용량	(접종후) 치료 일수
A	PBS- IP	5,12
B	T191 - 5 mg/kg IP	5,12

종양 용적 및 체중은 HCC2998 및 LS411N 모델, 각각에서 총 27 및 17 일 사후치료 동안 매주 2회 모니터링되었다.

결과

T191은 양쪽 HCC2998 및 LS411N 이종이식 모델에서 종양 퇴행을 입증한다.

종양 성장을 억제시키는 T191의 능력을 추가로 확인하기 위해, 이러한 단백질의 효능은 시험되었고 HCC2998 및 LS411N을 포함하는 다른 결장직장 이종이식 모델에서 PBS (대조군)에 비교되었다. 도 20A-20B에서 나타난 바와 같이, 종양은 PBS로 치료된 대조군 마우스에서 빠르게 성장하였고 반면 5 mg/kg으로 T191의 2 용량은 양쪽 모델에서 종양 성장을 억제시켰다. T191은 그것의 생체외 활성과 일치하는 LS411N 보다 HCC2998에서 더 강한 반응을 초래하였다.

실시예 13: T191 변이체의 역 돌연변이 분석

방법

단백질 발현

돌연변이체 Fc-scTRAIL 단백질은 실시예 7에서 기재된 바와 같이 클로닝되었고 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK293 F 세포에서 발현되었고 실시예 1에서 기재된 바와 같이 정제되었다.

시차 주사 형광분석법

이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

마우스 혈청 안정성 검정

이 검정은 실시예 5에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

결과

T191에서 돌연변이는 야생형 서열로 개별적으로 역-돌연변이되었다. T191에서 발견된 치환의 모든 조합을 함유하는 별개의 Fc-scTRAIL 변이체는 생성되었다. 변이체 T202, T203, T207, T208, T209, T210, 및 T211의 전체 아미노산 서열은 아래 표 9에서 보여진다.

Fc-scTRAIL 변이체의 열 용융은 시차 주사 형광측정법에 의해 결정되었다 (표 7). 다수의 변이체 (T202, T203, T207, T208, T210, 및 T211)은 T191에 비교할만한 열 용융 온도를 보여주었고, 64.3°C의 T_m 을 표시하였던 변이체 T209는 예외이었다.

표 7

단백질	TRAIL 에서 치환						열 용융 (°C)
Fc-scTRAIL							53.3
T148	R121I			I247V			66.3
T151			N228S	I247V			69.3
T153		R130G		I247V			67.1
T182					Y213W	S215D	56.5
T183	R121I	R130G		I247V	Y213W	S215D	76.5
T186		R130G		I247V	Y213W	S215D	68.5
T191		R130G	N228S	I247V	Y213W	S215D	71.8
T196	R121I	R130G		I247V			73.2
T202		R130G	N228S	I247V			68.7
T203	R121I	R130G	N228S	I247V			70.4
T207	R121I		N228S	I247V			71.5
T208	R121I	R130G					70.3
T209	R121I	R130G	N228S				64.3
T210	R121I		N228S				70.6
T211		R130G	N228S				71.3

혈청 안정성은 0 및 7 일 동안 마우스 혈청에서 변이체의 인큐베이션에 의해 측정되었고 활성은 HCT116 세포 생존력 검정에서 후속적으로 측정되었고 IC₅₀을 이용하여 기재되었다 (표 8, 컬럼 2 및 4). 야생형에 비교된 각각의 변이체의 활성은 일 0에서 변이체 IC₅₀/Fc-scTRAIL IC₅₀의 비로 표시된다 (표 9, 컬럼 3). 다수의 변이체는 일 0에서 그것의 IC₅₀에 의해 관측된 바와 같이 개선된 활성을 보여주었다. 마우스 혈청에서 7 일후 활성에서의 손실은 각각의 단백질에 대하여 IC₅₀ 일 7/IC₅₀ 일 0의 비로 표시된다 (표 9, 컬럼 5).

표 8

단백질	0 일째에서 IC ₅₀ (M)	Fc-scTRAIL 에 비교된 배수- 변화	7 일째에서 IC ₅₀ (M)	배수 변화 7 일째 0 일째
Fc-scTRAIL	2.69E-11	-	9.46E-10	35.2
T151	1.48E-11	0.5	1.00E-10	6.8
T153	7.76E-12	0.3	6.17E-11	7.9
T191	7.24E-11	2.7	3.41E-10	4.7
T202	1.15E-11	0.4	8.71E-11	7.6
T203	1.02E-11	0.4	8.13E-11	7.9
T207	1.62E-11	0.6	3.40E-10	21.0
T208	1.17E-11	0.4	1.30E-10	11.1
T209	1.48E-11	0.5	1.08E-10	7.3
T210	2.00E-11	0.7	1.62E-10	8.1
T211	1.23E-10	4.6	8.59E-10	7.0

표 9

변이체	아미노산 서열
T148 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 35)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVR ERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLR NGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMK SARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAF LVGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSPPNSKNEKALG RKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKND KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRI FVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T151 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 36)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVR ERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL RNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLM KSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGA FLVGGGGGGGGGGGGGGGGGSGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSPPNSKNEKAL GRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKN DKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDR IFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0370]

T153 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 37)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVR ERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL RNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPILLM KSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKA LGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTK NDKQMVQYIYKYTSYDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKEN DRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T183 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 38)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQ GGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSV RERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL RNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T186 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 39)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQ GGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSV RERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T191 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 40)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG

[0371]

	GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVR ERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHL RNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKWTDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T202 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 41)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVR ERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHL RNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLM KSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGA FLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKAL GRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKN DKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDR IFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T203 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 42)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVR ERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLR NGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMK SARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAF LVGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALG RKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKND KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRI FVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T204 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 43)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGVR ERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLR NGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMK SARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAF LVGGGGGSGGGGSGGGGSGVRRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALG RKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKND KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRI

[0372]

	FVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T205 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 44)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGVR ERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL RNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLM KSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKA LGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTK NDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKEN DRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T206 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 45)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGVR ERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHL RNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLM KSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGA FLVGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKAL GRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTK DKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDR IFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T207 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 46)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGGGGGGGGGGGGGVR ERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNHLR NGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMK SARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAF LVGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSPPNSKNEKALG RKINSWESSRSGHSFSLNHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKND KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRI FVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T208 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 47)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS

[0373]

	SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQG GIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRE RGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRN GELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKS ARNSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFL VGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGR KINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDK QMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFV SVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T209 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 48)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRE RGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRN GELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKS ARSSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFL VGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGR KINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDK QMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFV SVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T210 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 49)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRE RGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRN GELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKS ARSSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFL VGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGR KINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDK QMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFV SVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T211 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 50)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLS SPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRF QEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQG GIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRE RGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRN GELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMK SARSSCWSKDAEYGLYSIYQGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFL VGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKAL

[0374]

	GRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T182 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 100)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T196 – Fc-TRAIL (서열 식별 번호: 101)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

丑 10

변이체	핵산 서열
T148 (서열 식별 번호: 51)	ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAAGTGGTATGTAGATGGGTGGAGGTACACAA TGCAGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGCAGCTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTTCACCCAGGACTGGCTGAACGGGAAAAGAGTATAA GTGCAAAAGTGTCGAACAAGGCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGACACGCTGCCTCCCTC CGGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGCCCTTACGTGCTTGGTGAAGAG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACCACACCGCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGATTTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TCCTCGTGTTCGGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCTACTACCTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTCCGCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTTGGATCTG

[0375]

	<p>GCGGAGGAGGCTCTGTCAGAGAAAAGAGGTCCACAAATAGTCGCCGCCACA TAACAGGTACAAGAGGTAGAAAGTAACACATTAAGTTCCCCAAATAGTAAGA ATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACCTTTGGGAATCTTCAAGATCCG GTCATTCAATTTTGTCTAATTTGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTCA GAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAG AAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATA AGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAACTC ATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGT GTCTTCGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAA CATTTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTGTAGG TGGCGGTGGAGGATCAGGAGGTGGCGGTAGTGGTGGCGGAGGTTCACTCAG AGAAAGAGGTCCACAAATAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAAGAGGTAG AAGTAACACATTAAGTTCCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTAG AAAGATTAACTCTTGGGAATCTTCAAGATCCGGTCATTCAATTTTGTCTAAT TGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTCAATGAAAAGGGTTTCTACTACAT CTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACCAA AAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCAGA CCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAAACTCATGTTGGTCCAAGGATGCC GAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGTGTCTTCGAATTGAAGGAAA ACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAACATTGATTGATATGGACCA CGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTGTAGGTGGAGGCGGTGGCAGTGGC GGAGGAGGCTCAGGCGGAGGTGGCAGTGTGAGAGAAAGAGGTCCACAAAG AGTCGCCGCCACATAACAGGTACAAGAGGTAGAAAGTAACACATTAAGTTC CCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACCTTTGGGA ATCTTCAAGATCCGGTCATTCAATTTTGTCTAATTTGCACTTAAGAAACGGTG AATTAGTCATTCAATGAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATATT CAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAATGG TACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATGAA GTCTGCAAGAAACTCATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACTCT ATCTATCAAGGTGGTGTCTTCGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGGTT CAGTCACCAACGAACATTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTCGG TGCCTTTTGTAGGT</p>
<p>T151 (서열 식별 번호: 52)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTCACGGACGCCGAGGTGACTTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAGTGTGCAACAAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCCGCCGCCACA TAACAGGTACAAGAGGTAGAAAGTAACACATTAAGTTCCCCAAATAGTAAGA ATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACCTTTGGGAATCTTCAAGATCCG GTCATTCAATTTTGTCTAATTTGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTCA GAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAG AAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATA AGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAAAGCTC ATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGT</p>

[0376]

	<p>GTCTTCGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAA CATTTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTATAGG TGCGGTGGAGGATCAGGAGGTGGCGGTAGTGGTGGCGGAGGTTTCAGTCAG AGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAAGAGGTA GAAGTAACACATTAAGTTCCTCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTA GAAAGATTAACTCTTGGGAATCTTCAAGATCCGGTCATTCAATTTTGTCTAA TTTGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTTCATGAAAAGGGTTTCTACTAC ATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACC AAAAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCA GACCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAAGCTCATGTTGGTCCAAGGATG CCGAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGTGTCTTCGAATTGAAGGA AAACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAACATTTGATTGATATGGAC CACGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTATAGTGGTGGAGGCGGTGGCAGTG GCGGAGGAGGCTCAGCGCGGAGGTGGCAGTGTGAGAGAAAGAGGTCCACAA AGAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAAGAGGTAGAAGTAACACATTAAGT TCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACTCTTGG GAATCTTCAAGATCCGGTCATTCAATTTTGTCTAATTTGCACTTAAGAAACG GTGAATTAGTCATTTCATGAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATA CTTCAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAAT GGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATG AAGTCTGCAAGAAGCTCATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACT CTATCTATCAAGGTGGTGTCTTCGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGT TTCAGTCACCAACGAACATTTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTTC GGTGCCTTTTTAGTAGGT</p>
<p>T153 (서열 식별 번호: 53)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCCGAGGTGACTTGTGTCTGTCGTGGACGTCAGCCACGA TGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAGG ATTCTACCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCTTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTCCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTCAGAGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGCCGCCACAA TAACAGGTACAGGAGGTAGAAGTAACACATTAAGTTCCCAAATAGTAAGA ATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACTCTTGGGAATCTTCAAGATCCG GTCATTCAATTTTGTCTAATTTGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTTCAT GAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAG AAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATA AGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAACTC ATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACTCTATCAAGGTGGT GTCTTCGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAA CATTTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTATAGG TGCGGTGGAGGATCAGGAGGTGGCGGTAGTGGTGGCGGAGGTTTCAGTCAG AGAAAGAGGTCCACAAAGAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAGGAGGTA GAAGTAACACATTAAGTTCCTCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTA GAAAGATTAACTCTTGGGAATCTTCAAGATCCGGTCATTCAATTTTGTCTAA TTTGCACTTAAGAAACGGTGAATTAGTCATTTCATGAAAAGGGTTTCTACTAC ATCTATTCTCAAACATACTTCAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACC</p>

[0377]

	<p>AAAAACGATAAGCAAATGGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCA GACCCATCTTGTGATGAAGTCTGCAAGAACTCATGTTGGTCCAAGGATG CCGAATACGGTTTGTACTCTATCTATCAAGGTGGTGTCTTGAATTGAAGGA AAACGACAGAATCTTCGTTTCAGTCACCAACGAACATTTGATTGATATGGAC CACGAAGCATCCTTTTTCGGTGCCTTTTTAGTAGGTGGAGGCGGTGGCAGTG GCGGAGGAGGCTCAGGCGGAGGTGGCAGTGTGAGAGAAAGAGGTCCACAA AGAGTCGCCGCCACATAACAGGTACAGGAGGTAGAAGTAACACATTAAGT TCCCCAAATAGTAAGAATGAAAAAGCTTTGGGTAGAAAGATTAACCTTTGG GAATCTTCAAGATCCGGTCATTCATTTTTGTCTAATTTGACTTAAGAAACG GTGAATTAGTCATTCATGAAAAGGGTTTCTACTACATCTATTCTCAAACATA CTTCAGATTCCAAGAAGAAATTAAGAAAAACACCAAAAAACGATAAGCAAT GGTACAATACATCTATAAGTACACAAGTTATCCAGACCCTATCTTGTGATG AAGTCTGCAAGAACTCATGTTGGTCCAAGGATGCCGAATACGGTTTGTACT CTATCTATCAAGGTGGTGTCTTGAATTGAAGGAAAACGACAGAATCTTCGT TTCAGTCACCAACGAACATTTGATTGATATGGACCACGAAGCATCCTTTTTT GGTGCCTTTTTAGTAGGT</p>
<p>T183 (서열 식별 번호: 54)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTACGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCTTTTTT TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGGTCTATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTTCAGTACATCTAC AAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAAC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGACAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGTCAATTCTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGTATCCAGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTGAACTGAA AGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTT</p>

[0378]

	GGGAAAGTAGCCGACGCGGTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGCGGTGTGTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC
T186 (서열 식별 번호: 55)	ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTCACGGACGCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTGACACCAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCAAGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGGCGGAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACGCGTGTGACGCCATA TTACCGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCCTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAAC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAAACGATCGCATTTTCTGCTGTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGACGCGTGTGACAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGGTCTATTCTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTGA AGAAAACGATCGCATTTTCTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGCGTGTGACGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGACGCGGTCTATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC

[0379]

<p>T191 (서열 식별 번호: 56)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGCAGCGTGTTCAGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCGCGTAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGTGCTTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTACACAGGCG GGTGTGTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGCGTGTTCAGCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCACTTCTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGAATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTACACAGGGCGGTGTGTTGAACTGAA AGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTCTGGTGGGCGGCGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGCGTGTTCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCGTAAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCACTTCTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGAATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATGGACCGACTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTACACAGGGCGGTGTGTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTCTGGTGGGC</p>
<p>T202 (서열 식별 번호: 57)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA</p>

[0380]

	<p>GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCCGTTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACGCGGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGTTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACAGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAAACGATCGCATTTTCTGTGCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTTCGGTGCCTTCTGTT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGACGCGGTTGACAGCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGGTTCATTCTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTGA AGAAAAACGATCGCATTTTCTGTGCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCTGGTGCCTTCTGTTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGCGGGTTCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTG AGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCT TGGGAAAGTAGCCGACGCGGTTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTA ATGGCGAACTGGTATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGA CCTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACAGAAAAACGATAAAC AGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCT GATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCT GTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAAACGATCGCAT TTTTCTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGC TTTTCTGGTGCCTTCTGTTGGGC</p>
<p>T203 (서열 식별 번호: 58)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTTCCTCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTCACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTTCAGCTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCCGTTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG</p>

[0381]

	<p>GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAACGAAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATTCTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAACGAA AGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTCTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAACGAAAGAAAAACGATCGCATTT TCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC</p>
<p>T204 (서열 식별 번호: 59)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTTCCTCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTCACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTGACACCAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACCACACCGCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCCTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCCTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGCGGGGTCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAAC AGCTGTGTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC</p>

[0382]

	GGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACTGGTCCGCAGATCGTTGACGCCATATTACCGGCACGCGGGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATCTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGTATCCAGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTGA AGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGACGCCCATATTACCGGCACGCGGGGTGCTCTAACACGTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCGGTAAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGGTCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGACCCGATCCGCTG ATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCAATTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC
T205 (서열 식별 번호: 60)	ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGAGGACCTTCGGTGTCTTTTTCCTCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTCACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGGGAAAACGAAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTTCGACGTATAGGGTGT CAGCGTGTGACGGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAGTGTGCAACAAAGCCCTCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTCCGTATGCAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACGCGGTTGACGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAAGTAGCCGACGC GTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGTATCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACAGCTACCCGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAAC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAAGTGAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGCGGTTGACGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATCTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGTATCCAGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA

[0383]

	CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTAA AGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGCGGGTTGCAGCCATATTACCGGCACGGGCGGTCTGCTCTAACACGCTG AGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCGCTAAAAATCAATTCT TGGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCACTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTA ATGGCGAACTGGTGTATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGA CCTACTTTCGTCTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACGAAAAACGATAAAC AGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCT GATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCT GTATAGCATTTTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTAAAGAAAAACGATCGCAT TTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGC TTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC
T207 (서열 식별 번호: 61)	ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCGCGACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTGACACGAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTACAGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGCGCGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGAGGGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCG GTCATTCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTGTGTTTGAAGTAAAGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCATATTACCGGCACGAGGGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGTGGG CCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCACTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTACCAGGGCGGTGTGTTTGAAGTAA AGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGCAGCCATATTACCGGCACGAGGGGTGCTCTAACACGCTG AGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCGTAAAAATCAATTCT

[0384]

	TGGGAAAGTAGCCGACGCGTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTA ATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGA CCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAAC AGATGGTTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCT GATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCT GTATAGCATTTACCAGGGCGGTGTGTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCAT TTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGC TTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC
T208 (서열 식별 번호: 62)	ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCTTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTTACGGACGCCCGAGGTGACTTGTGTCGTCGTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAAAGAGTATAA GACGAAAGTGTGAAACAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAAGAGATGACCAAGAACAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAGG ATTCTACCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCGGGTGGAGGAGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAAC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTATCTTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGGTCAATTCTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAA AGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGACGCGTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAAC GATGGTTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAACAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC

[0385]

<p>T209 (서열 식별 번호: 63)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGCGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAAGTTGACAGTGGACAAGTACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCGCCGGGTGGAGGAGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCCAT TTACCGGCACGGGCGTCTCTTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGAGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCCTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTATCTTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTTCGGTGCCTTCTGTG GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGTCAATCTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAA AGAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTCTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGCAGCGGTCAATCTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGTATCCAGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAACACGAAAAACGATAAAC GATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAAAGAAAACGATCGCATTT TCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC</p>
<p>T210 (서열 식별 번호: 64)</p>	<p>ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAGACGATATC</p>

[0386]

	<p> CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCCCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACAGATCGTTGCAGCCATA TTACCGGCACGCGGGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCCTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACACAGCTACCCGACCCGATCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTATCTTTGAACTGAAAGAAAAACGATCGCATTTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGCT GGGCGGTGGTGGCGGCGAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGACAGATCGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGCGGGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGTCACTTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCCTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACACAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAA AGAAAACGATCGCATTTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGATCGTTGACGCCATATTACCGGCACGCGGGGTGCTCTAACACGCTGA GCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTT GGGAAAGTAGCCGACGCGTCACTTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAA TGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGAC CTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAACA GATGGTTCAGTACATCTACAAATACACACAGCTACCCGACCCGATCCTGCTG ATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGCTGCTAAAGATGCCGAATACGGCCTG TATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAAAGAAAAACGATCGCATTT TCGTGCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTT TTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC </p>
<p>T211 (서열 식별 번호: 65)</p>	<p> ATGGCCTGGCGGCTGTGGTGGCTGCTGCTCCTGCTCCTGTTGCTTTGGCCTAT GGTGTGGGCTGATAAGACACATACATGCCCTCCATGTCCCGCACCCGAGTTG CTTGGAGGACCTTCGGTGTTCCTTTTCCCCGAAGCCAAAAGATACACTGA TGATTTACGGACGCCGAGGTGACTTGTGTCGTGCTGGACGTCAGCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGTAGATGGGGTGGAGGTACACAA TGCGAAAACGAAACCGAGAGAGGAGCAGTACAATTCGACGTATAGGGTGGT CAGCGTGCTGACGGTGTTCACACAGGACTGGCTGAACGGGAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCCGCACCCATCGAAAAAGACGATATC CAAAGCCAAGGGCCAACCGCGGAGCCGCAAGTGTACACGCTGCCTCCCTC GCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTTACGTGCTTGGTGAAAGG ATTCTACCCCTTCGGACATCGCCGTAGAATGGGAAAGCAATGGGCAGCCAGA GAACAATTACAAAACACACCGCCTGTGCTCGACTCGGACGGTTCCTTTTTC TTGTATTCCAAGTTGACAGTGGACAAGTCACGGTGGCAACAGGGGAACGTA TTCTCGTGTTCGGTCATGCACGAAGCGCTGCATAACCACTACACTCAGAAGT CGCTAAGCTTGTGCCCGGGTGGAGGAGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTG GCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCGACAGAGGTTGACGCCATA TTACCGGCACGGGCGGTGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAA </p>

[0387]

	<p>ATGAAAAAGCGCTGGGCCGTAAAAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCG GTCATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCA CGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGACCTACTTTCGCTTCCAGGAA GAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTAC AAATACACCAGCTACCCGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGC AGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGC GGTATCTTTGAACGAAAGAAAAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATG AACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGT GGGCGGTGGTGGCGGCAGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGT GCGTGAACGTGGTCCGCAGAGGGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGG TCGCTCTAACACGCTGAGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGG CCGTAATAATCAATTCTTGGGAAAGTAGCCGACGCGTCATTCTTTCTGAGT AACCTGCACCTGCGTAATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACT ACATCTACAGCCAGACCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACA CGAAAAACGATAAACAGATGGTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACC CGGACCCGATCCTGCTGATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAG ATGCCGAATACGGCCTGTATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAA AGATAACGATCGCATTTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATG GATCACGAAGCGAGCTTTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGCGGCGGGGGCGGC AGTGGTGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAGGCTCTGTGCGTGAACGTGGTCCG CAGAGGGTTGCAGCCCATATTACCGGCACGGGCGGTCTGCTCTAACACGCTG AGCTCTCCGAACAGTAAAAATGAAAAAGCGCTGGGCGTAAAAATCAATTCT TGGGAAAGTAGCCGACGCGGTATTCTTTCTGAGTAACCTGCACCTGCGTA ATGGCGAACTGGTGATCCACGAAAAAGGTTTCTACTACATCTACAGCCAGA CCTACTTTTCGCTTCCAGGAAGAAATCAAAGAAAAACACGAAAAACGATAAAC AGATGTTTCAGTACATCTACAAATACACCAGCTACCCGACCCGATCCTGCT GATGAAATCTGCGCGTAGCAGCTGCTGGTCTAAAGATGCCGAATACGGCCT GTATAGCATTTACCAGGGCGGTATCTTTGAACTGAAAGAAAAACGATCGCAT TTTCGTGTCTGTTACCAATGAACATCTGATCGATATGGATCACGAAGCGAGCT TTTTCGGTGCCTTTCTGGTGGGC</p>
--	---

표 11. Fe 영역 서열 없이 돌연변이체 TRAIL 삼량체 폴리펩타이드 서열.

변이체	아미노산 서열
T148 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 66)	<p>VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQIV AAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG</p>
T151 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 67)	<p>VRERGPQRVAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH HLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQRVAHITGTRGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGGSVRERGPQRV AAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARSSCW</p>

[0388]

	SKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T153 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 68)	VRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPIL LMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRV AAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T183 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 69)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIV AAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T186 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 70)	VRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPIL LMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELK ENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQR VA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVI HEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARN SCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T191 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 71)	VRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELK ENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQR VA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVI HEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKWTDPDPILLMKSARSS CWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T202 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 72)	VRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIEHKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRV AAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKYTSYPDPILLMKSARSSCW

[0389]

	SKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T203 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 73)	VRERGPQIVAAHITGTGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIVAAHITGTGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKEN DRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIV AAHITGTGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHE KGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCWS KDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T204 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 74)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIV AAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T205 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 75)	VRERGPQIVAAHITGTGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH HLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPIL LMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIVAAHITGTGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIV AAHITGTGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T206 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 76)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH HLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNE KALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIV AAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCW SKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T207 - Fe 영역 없음 (서열 식별 번호: 77)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCWSKDAEYGLYSIYQGGVFELKEN DRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGVRERGPQIV AAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHE KGFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYTYKTSYDPILLMKSARSSCWS

[0390]

	KDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T208 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 78)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLH LRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILL MKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKA LGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTK NDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKEND RIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAA HITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEK GFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWS KDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T209 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 79)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLH LRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILL MKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKA LGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTK NDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKEND RIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAA HITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEK GFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSK DAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T210 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 80)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLH LRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILL MKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKA LGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTK NDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKEND RIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQIVAA HITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEK GFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSK DAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T211 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 81)	VRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNL HLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILL MKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKEN DRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHE KGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPDPILLMKSARNSSCWS KDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
T182 - Fc 영역 없음 (서열 식별 번호: 102)	VRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNL HLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWDYDPDPILL MKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEK ALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIHEKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENT KNDKQMVQYIYKWDYDPDPILLMKSARNSSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKE NDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSRERGPQRVA AHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLSNLHLRNGELVIH EKGFFYYTYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWDYDPDPILLMKSARNSSC

[0391]

T204 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 90)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVG
T205 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 91)	VRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPIL LMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVG
T206 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 92)	VRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASF FGAFLVG
T207 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 93)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVG
T208 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 94)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVG
T209 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 95)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVG
T210 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 96)	VRERGPQIVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFG AFLVG
T211 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 97)	VRERGPQRVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPIL LMKSARSSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVG
T182 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 104)	VRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNL HLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKWTDPDPIL LMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVG
T196 – TRAIL 단량체 (서열 식별 번호: 105)	VRERGPQIVAAHITGTGGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLH LRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILL MKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGVFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFF GAFLVG

[0393]

[0394] 실시예 14: 항-EpCAM IgG-scTRAIL 융합 단백질의 개발

[0395] 방법

[0396] scTRAIL (서열 식별 번호: 98)에 융합된 MOC31 IgG (항-EpCAM)의 중쇄는 HEK293 발현에 코돈 최적화되었고, 합성되었고 KpnI 및 NotI 부위를 이용하여 벡터 pCEP4 (Genscript, NJ) 속에 클로닝되어 플라스미드 pCEP4-MOC31 HC-scTRAIL을 창출하였다. 밑줄친 서열은 리더 펩타이드를 나타낸다.

[0397] 서열 식별 번호: 98:

[0398] MGTPAQLFLLLLLWLPDITTEVQLVQSGPGLVQPGGSVRI SCAASGYFTNYGMNWVKAPGKGLEWMGWINTYTGESTYADSFKGRFTFSLDTSASAAYLQ
INSLRAEDTAVVYCARFAIKGDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSK
NEKALGRKINSWESSRSGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQ
GGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGGGSGGGGSGGGGSSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSF
LSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHL

IDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYI
YSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

- [0399] 서열 식별 번호: 99는 리더 서열 없이 성숙한 항-EpCAM IgG-scTRAIL 중쇄 융합이다.
- [0400] 서열 식별 번호: 99
- [0401] EVQLVQSGPGLVQPGGSVRISCAASGYTFTNYGMNVVKQAPGKGLEWMGWINTYTGESTYADSFKGRFTFSLDTSASAAYLQINSLRAEDTAVYYCARFAIK
GDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHS
FLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEH
LIDMDHEASFFGAFLVGGGGSGGGSGGGSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYY
IYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVGGGG
SGGGSGGGSVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDK
QMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
- [0402] 항-세포자멸적 단백질 Bcl-XL을 안정적으로 발현시키는 HEK-293F 세포 (현탁 배양에 적합한 FREESTYLE HEK-293 세포, ThermoFisher (Cat.# R79007)은 회전 (125 rpm)하면서 플라스크내 현탁 배양물로서 4 mM L-글루타민 (Gibco) 및 1 % PLURONIC F-68 (Gibco)를 함유하는 FREESTYLE F17 배지 (Gibco)에서 성장된다. 세포는 0.5 μ g의 pCEP4-MOC31 중쇄-scTRAIL 및 0.5 μ g의 pCEP4-MOC31 경쇄 (1 μ g의 총 DNA), 그리고 세포 배양물의 밀리리터당 2.5 μ g의 선형 25 kDa 폴리에틸렌이민 (Polysciences Inc.)로 공-형질감염되었다. 형질감염의 시간에 세포의 밀도는 1.5 -2.0 e6 세포/ml이다. 세포는 5 mg/ml의 최종 농도로 첨가된 트립톤 N1 (Organotechnie)로 다음 날 공급된다. 형질감염후 6 일, 세포 배양물은 15 분 동안 5,000 x g로 원심분리되어 세포를 펠렛으로 만든다. 상청액 배지는 세포로부터 경사분리되고 정제용 제조에서 0.2 μ m 필터를 이용하여 여과된다.
- [0403] 단백질 정제
- [0404] MOC-31 IgG-scTRAIL을 함유하는 배지는 AKTA Explorer (Amersham Biosciences)를 이용하여 MABSELECT (GE Healthcare) 수지에 장입되었다. 친화성 포획 이후, 수지는 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.4 (Gibco)로 세정되고 0.1 M 글리신-HCl, pH 3.5로 용출된다. 산 용출액은 1 M 트리스 염기의 1:100 용적을 이용하여 빠르게 중화된다. 단백질은 PBS, pH 7.4에 밤새 투석되고 -80°C에서 저장을 위하여 다음 날 분주된다.
- [0405] 발광성 세포 생존력 및 카스파제 8 활성 검정
- [0406] 세포는 96 웰 조직 배양판에서 10,000 세포 / 웰로 씨딩된다. 24 시간 후 세포는 어느 한쪽 0.5, 1, 2, 4, 8 또는 24 시간 동안 어느 한쪽 TRAIL, Fc-scTRAIL, 또는 MOC31 IgG-scTRAIL 단백질의 증가하는 농도로 인큐베이션된다. 치료 후, 세포 생존력은 CELLTITER-GLO 검정 (Promega)을 이용하여 세포 ATP의 양 측정에 의해 결정되었다. 활성 카스파제 8 수준은 카스파제-Glo 8 검정 (Promega)를 이용하여 결정되었다. 발광은 SYNERGY H1 플레이트 리더 (BioTek)에서 측정되었고 미치료된 대조군에 대해 정규화되었고 단백질 농도 또는 시간의 함수로서 플롯팅되었다. 비-선형 회귀는 PRISM 소프트웨어 (GraphPad)를 이용하는 4 파라미터 최소 자승법을 이용하여 적합화되었다. CELLTITER-GLO 검정의 개별 측정 발광 측정은 MATLAB (The Mathworks, Inc.)를 이용하여 히트 맵에서 또한 시각화되었다.
- [0407] 결과
- [0408] 종양 관련된 항원의 결합이 scTRAIL의 세포 표면 클러스터링을 증가시킬 수 있는지 그리고 세포자멸사에서 더 큰 유도로 이어질 수 있는지를 결정하기 위해, 종양 항원 항체-scTRAIL 융합 단백질은 개발되었다. 도 21에서 나타낸 바와 같이, MOC-31 IgG-scTRAIL은 scTRAIL의 N-말단에 융합된 항-EpCAM 항체 MOC-31로 구성된다. MOC-31 IgG-scTRAIL의 활성을 평가하기 위해, 저 (ACHN, H1703, A549, 및 OVCAR8) 또는 고 (H2170, H1993, HCT116, DU145 SKOV3, HT29, CALU3 및 SKBR3) EpCAM 수준을 가진 암 세포주의 패널은 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 동안 천연 TRAIL 또는 MOC-31 IgG-scTRAIL의 농도 범위 (0.005 - 10 nM)로 치료되었다. 세포 생존력은 Cell Titer Glo 검정을 이용하여 평가되었고 시간 및 단백질 농도의 함수로서 히트 맵에서 시각화되었다 (도 22).
- [0409] 시험된 세포주 중에서, EpCAM 발현과 TRAIL 감수성 사이 양성 상관관계는 없었다. TRAIL 유도된 세포자멸사 (A549, SKOV3, HT-29, OVCAR8, CALU3, 및 SKBR3)에 본질적으로 저항성이었던 세포는 EpCAM 수준과 무관하게

MOC-31 IgG-scTRAIL에 또한 저항성이었다. 따라서, EpCAM 결합 항체의 존재는 TRAIL 감수성을 추론하지 못했다.

[0410] EpCAM 결합은 TRAIL 감수성 세포 (H2170, H1993, ACHN, H1703, HCT116 및 DU145)에서 효력을 증가시켰다. 이것은 TRAIL에 비교된 MOC-31 IgG-scTRAIL에 대하여 더 낮은 IC_{50} 에서 반영되었다. 그러나, 세포자멸사를 경험하였던 세포의 최대 수는 EpCAM 결합과 함께 증가하지 못했다. MOC IgG-scTRAIL에 대하여 세포자멸사의 시간 의존성을 정확하게 모니터링하기 위해, 카스파제 8 활성화는 세포자멸사 경로에서 초기에 나타남에 따라 측정되었다. 도 23에서 나타낸 바와 같이, 활성 카스파제 8은 미치료된 세포에 비교하여 8 시간에서 ~3.5-배의 최대 증가와 함께 MOC-31 IgG-scTRAIL로 치료된 HCT116 세포에서 2 시간만큼 일찍 검출되었다. TRAIL 치료된 세포에서, 카스파제 8은 4 시간까지 지연되었고 미치료된 세포에 비교하여 8 시간에서 1.5-배수 증가에 겨우 도달되었다.

[0411] MOC-31 IgG-scTRAIL은 세포 생존력 검정에서 Fc-scTRAIL에 또한 비교되었다 (도 24). TRAIL에 비교와 유사하게, 세포자멸사의 효과적인 농도 (IC_{50})는 Fc-scTRAIL에 비교하여 MOC-31 IgG-scTRAIL로 상당히 개선되었지만, 세포자멸사를 경험하였던 세포의 최대 분획은 증가하지 않았다.

[0412] **등가물**

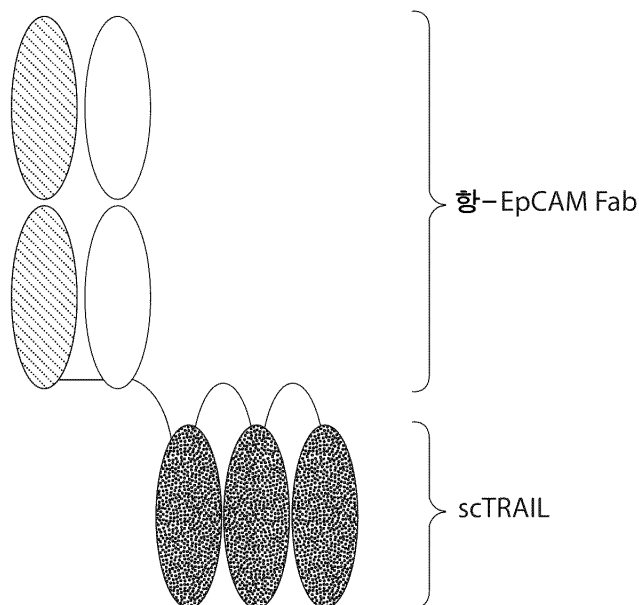
[0413] 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에서 기재된 특정 구현예의 많은 등가물인, 불과 일상적인 실험과정을 이용하여 인식할 것이거나, 확인할 수 있다. 그와 같은 등가물은 하기 청구항에 의해 포괄되도록 의도된다. 임의의 복수의 종속 청구항 또는 실시예에서 개시된 구현예의 임의의 조합은 본 개시내용의 범위 이내인 것으로 고려된다.

[0414] **참조로 편입**

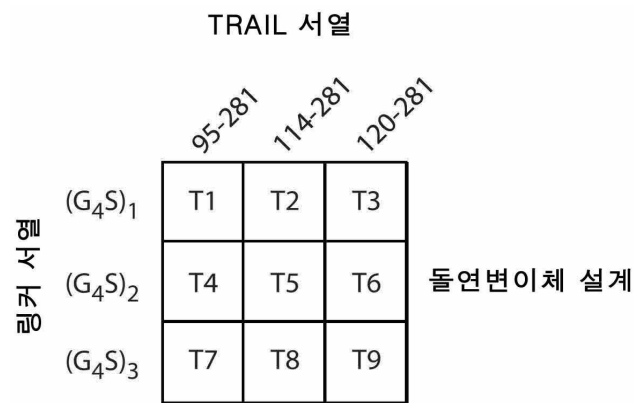
[0415] 본 명세서에서 참조된 각각의 및 모든 미국 및 외국 특허 및 계류 특허 출원 및 공보의 개시내용은, 임의의 서열 목록 및 도의 내용이 있는 바와 같이, 구체적으로 본 명세서에서 참조로 그 전체가 편입된다.

도면

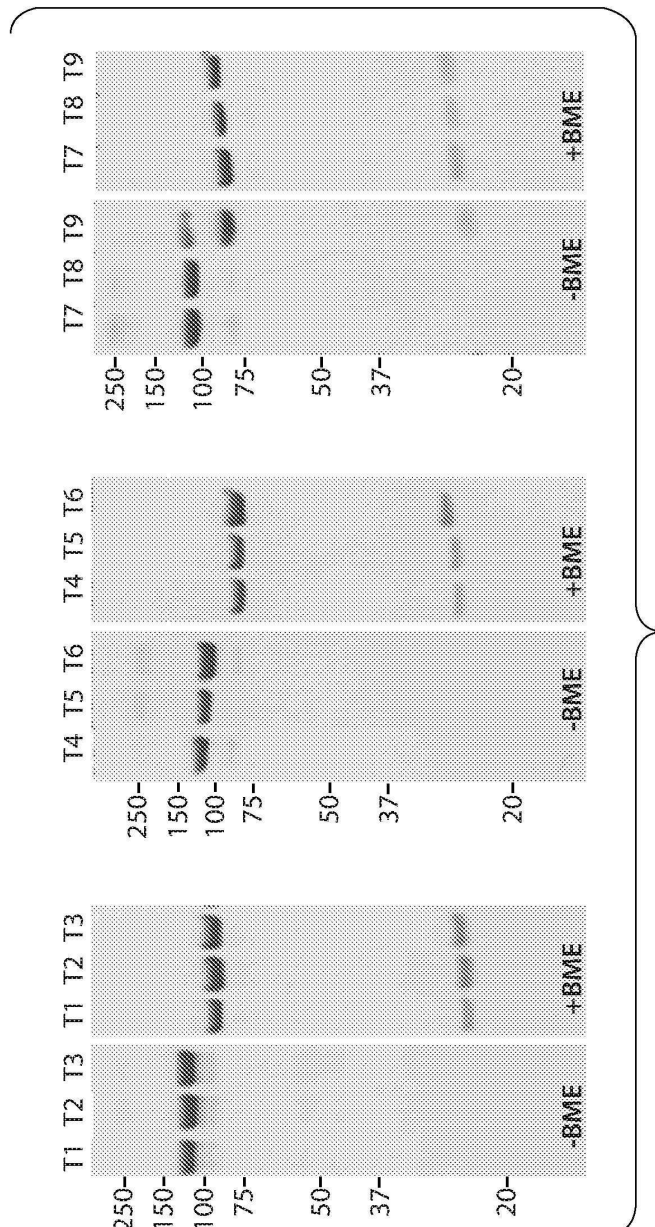
도면1a



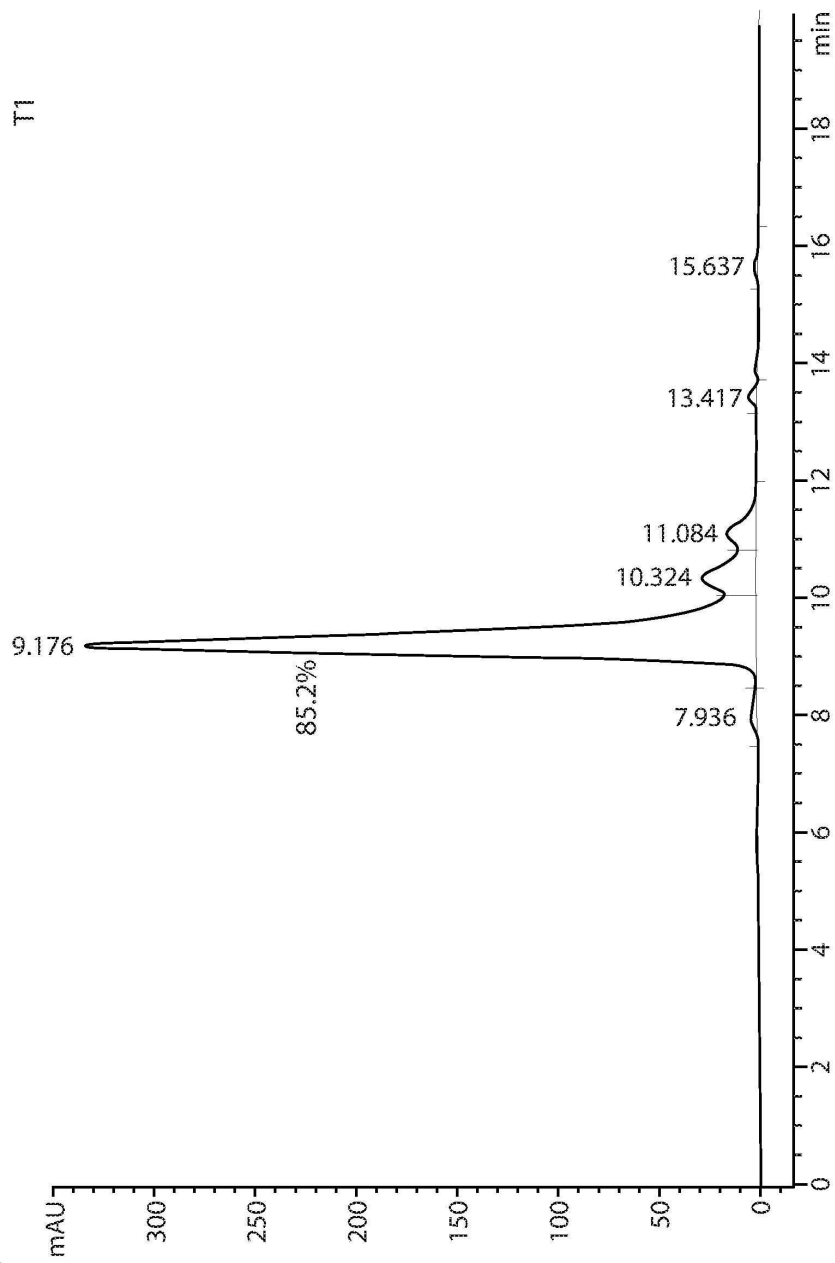
도면1b



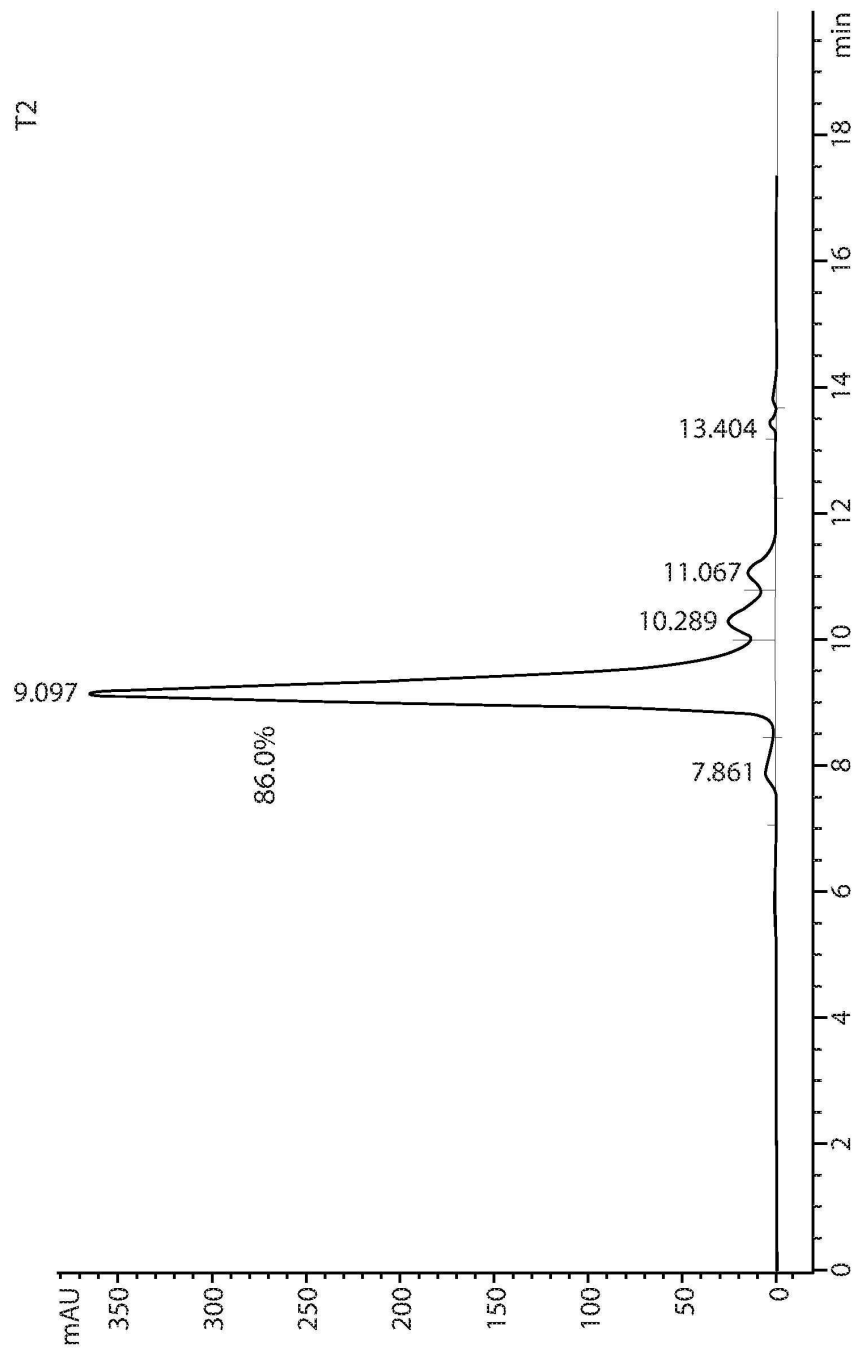
도면1c



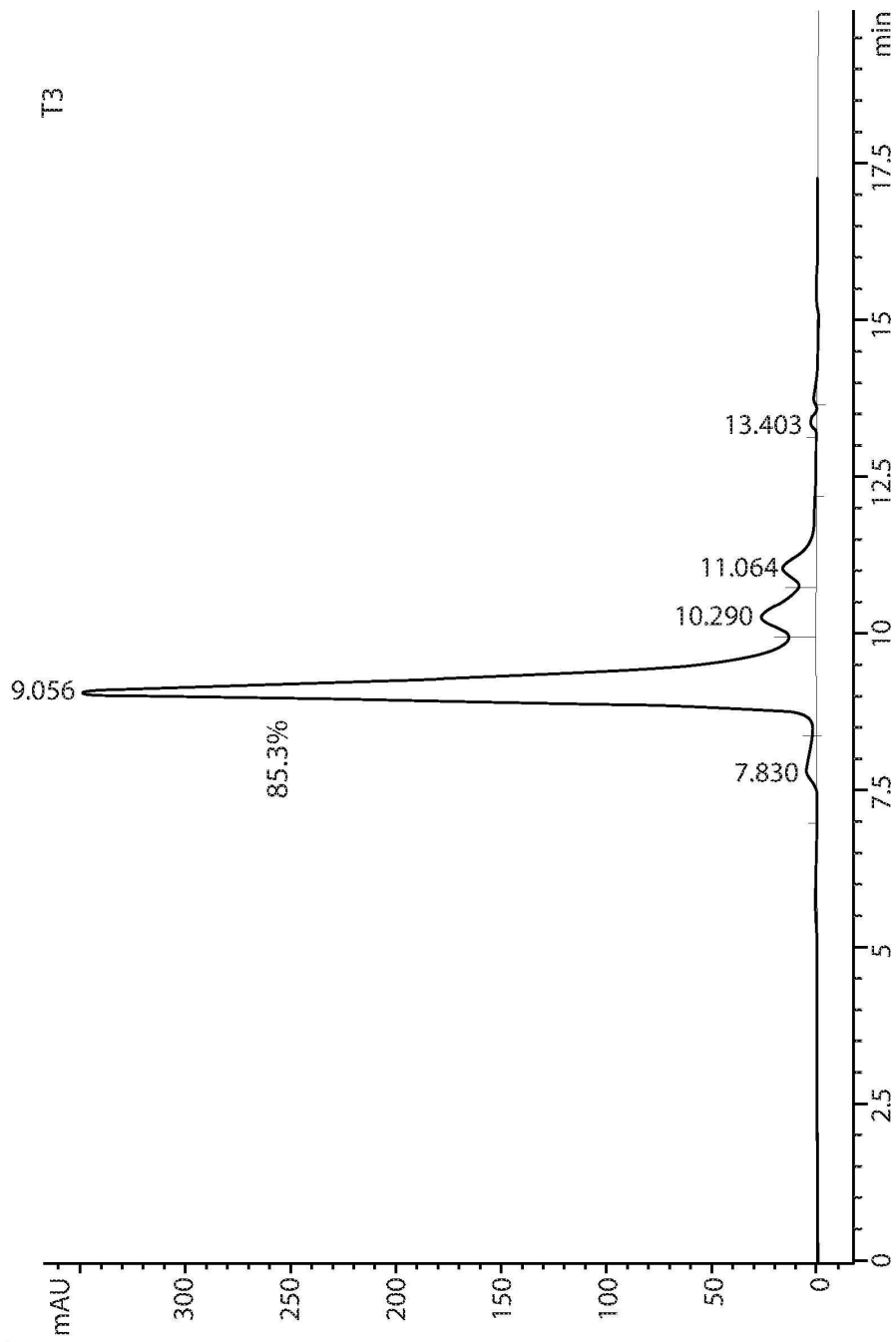
도면1d



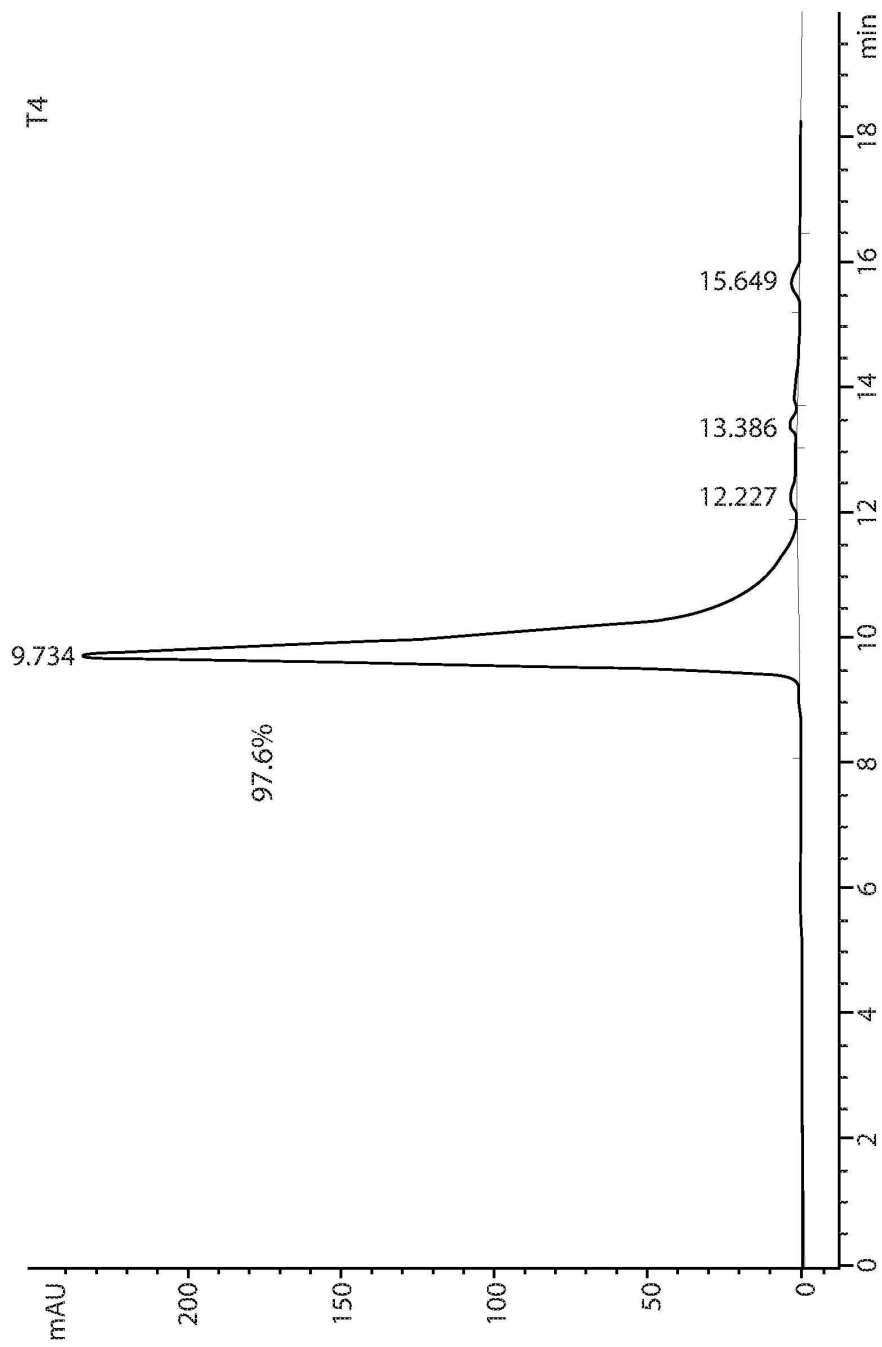
도면1e



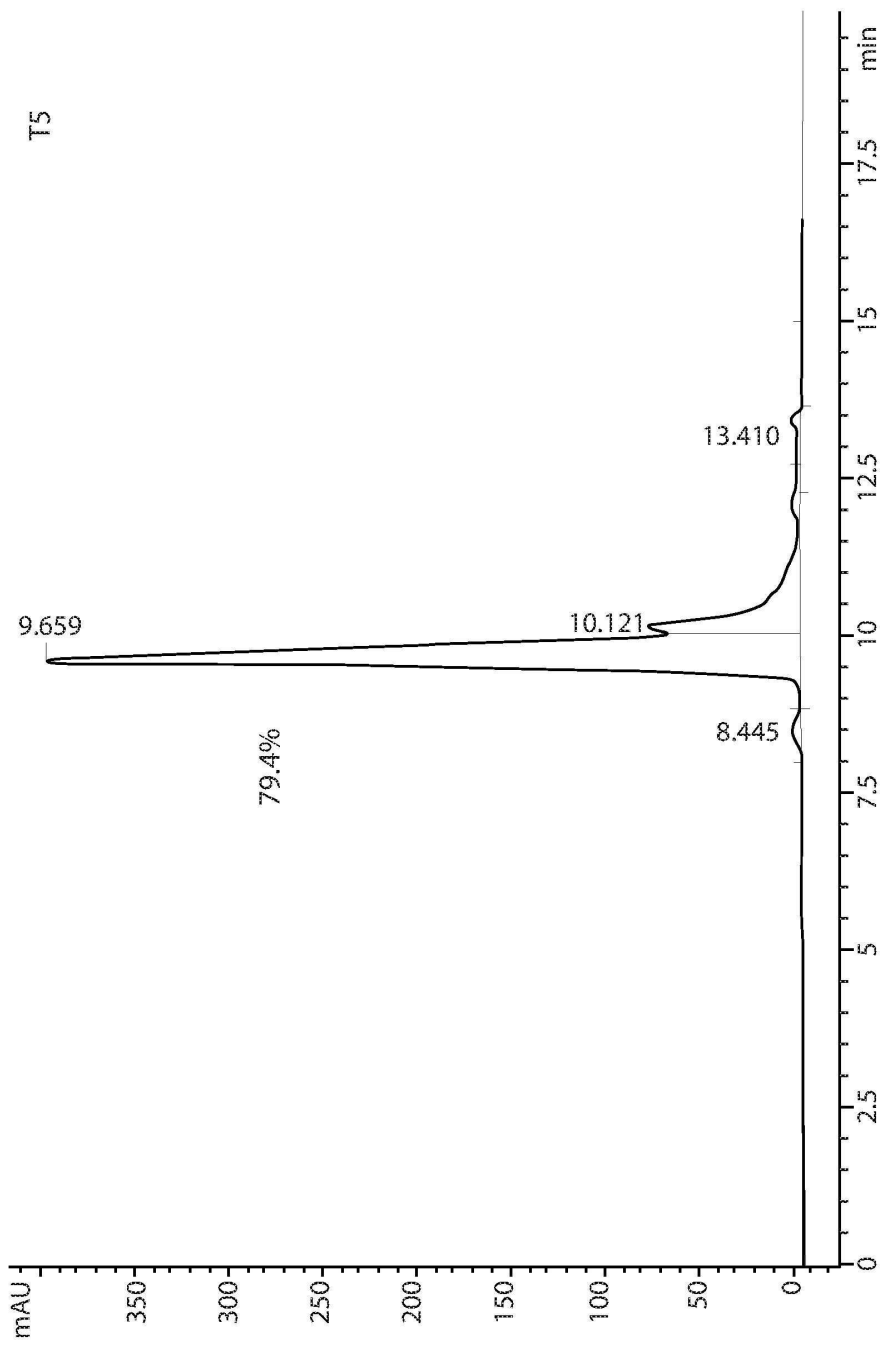
도면1f



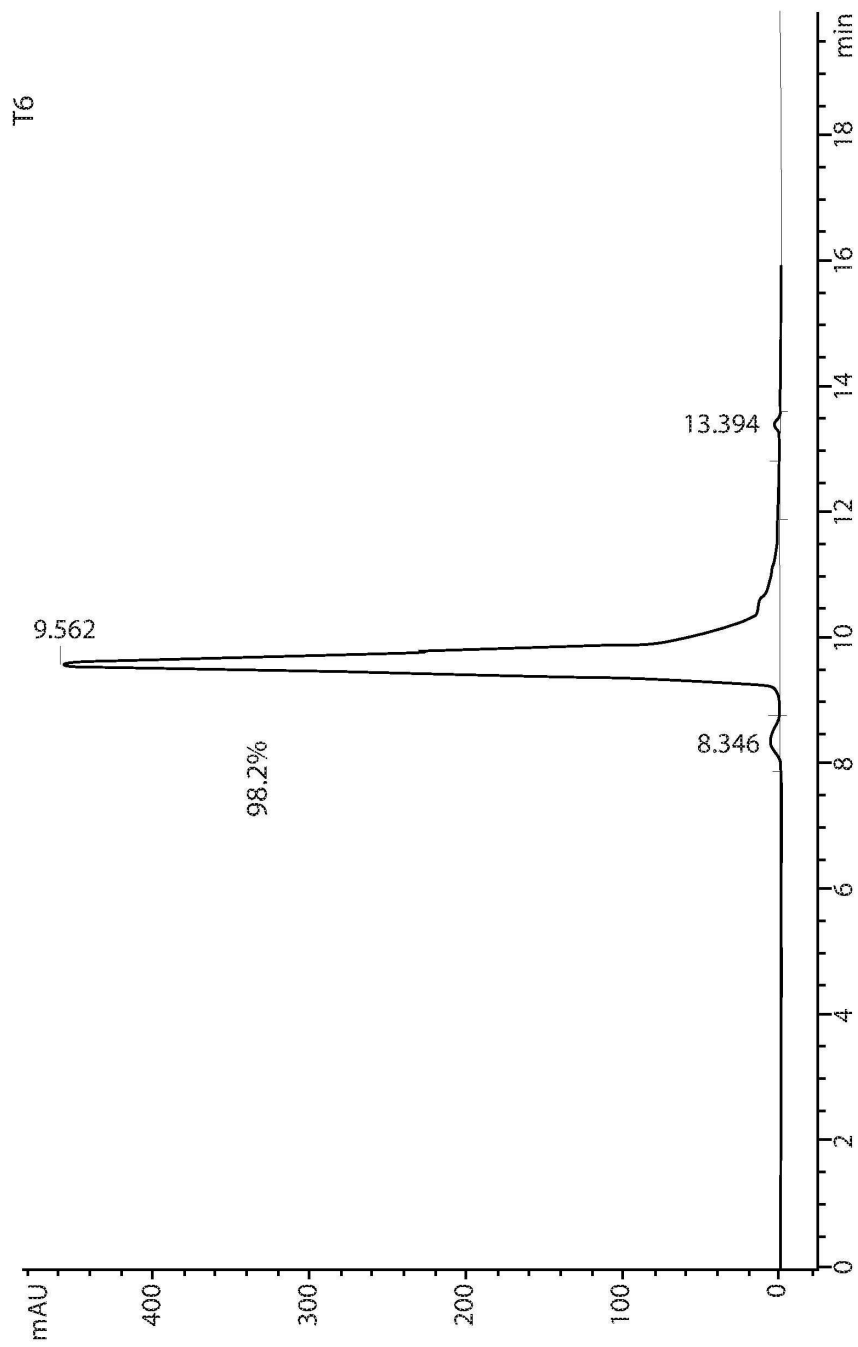
도면1g



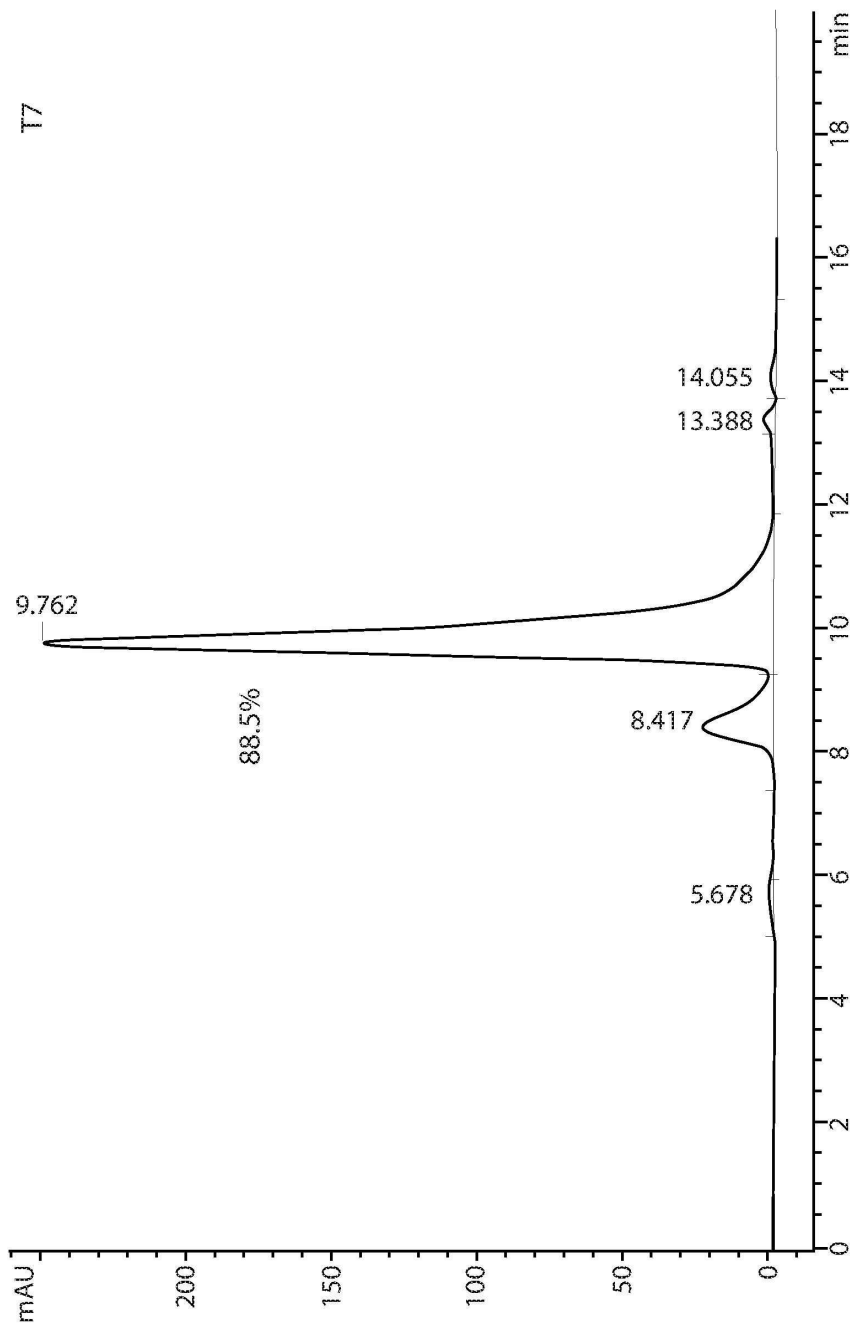
도면1h



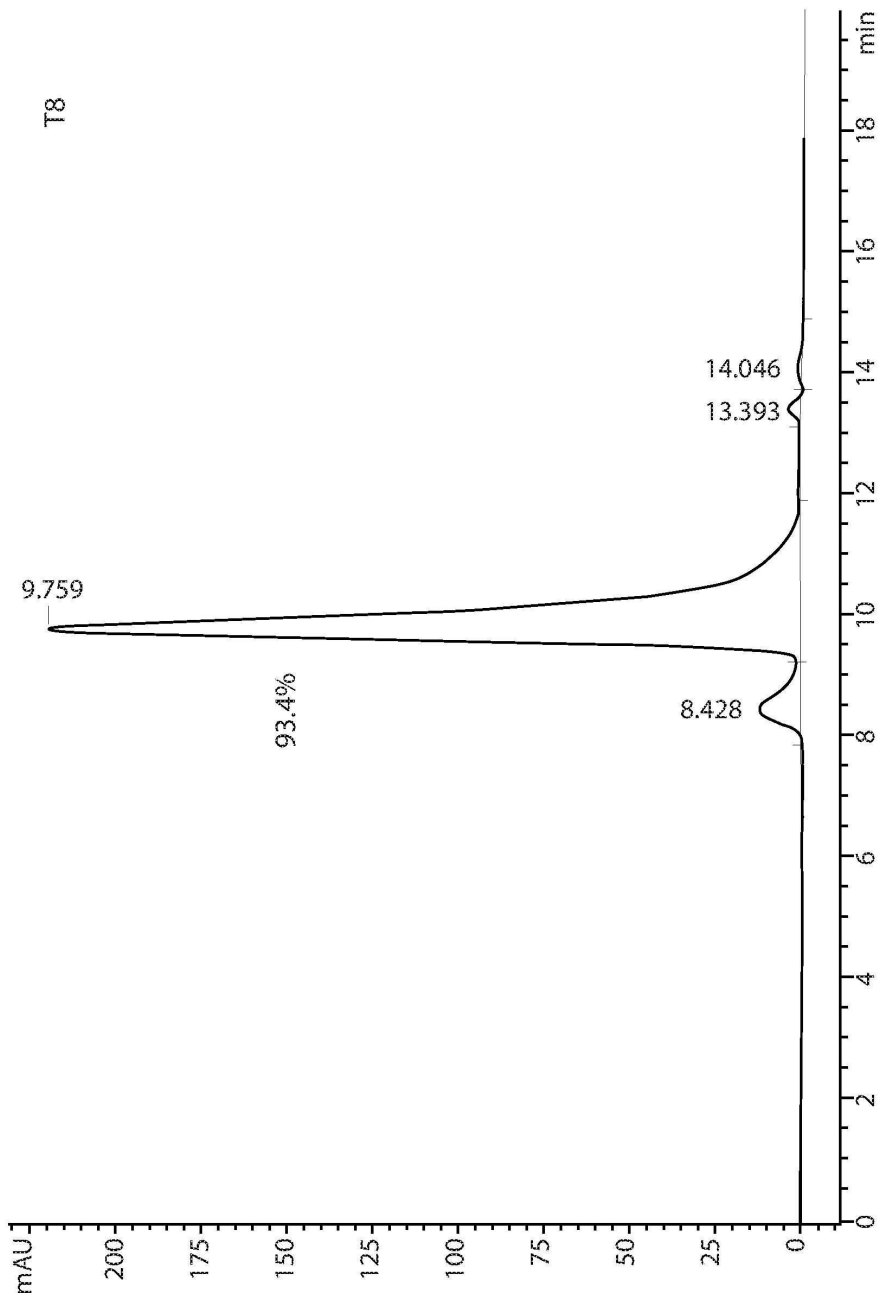
도면1i



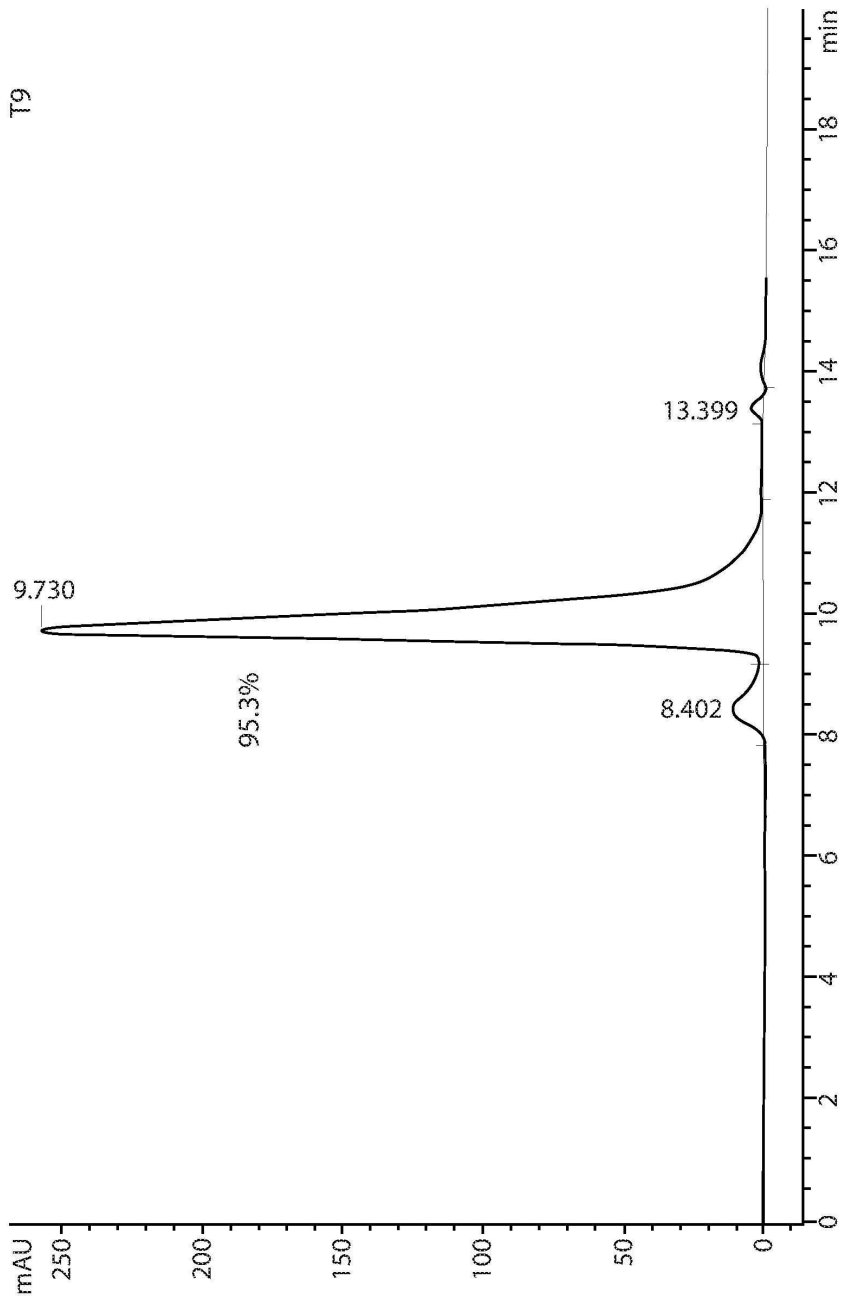
도면1j



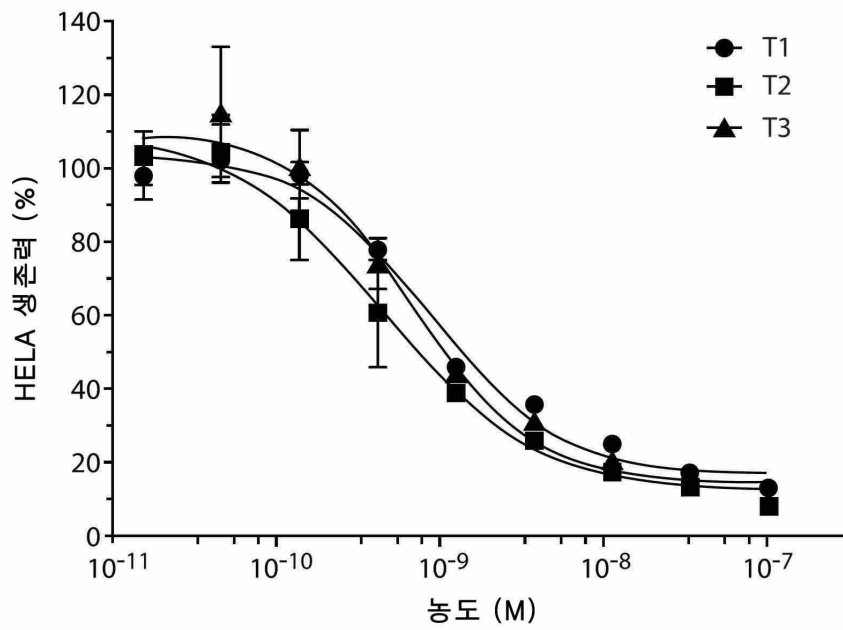
도면1k



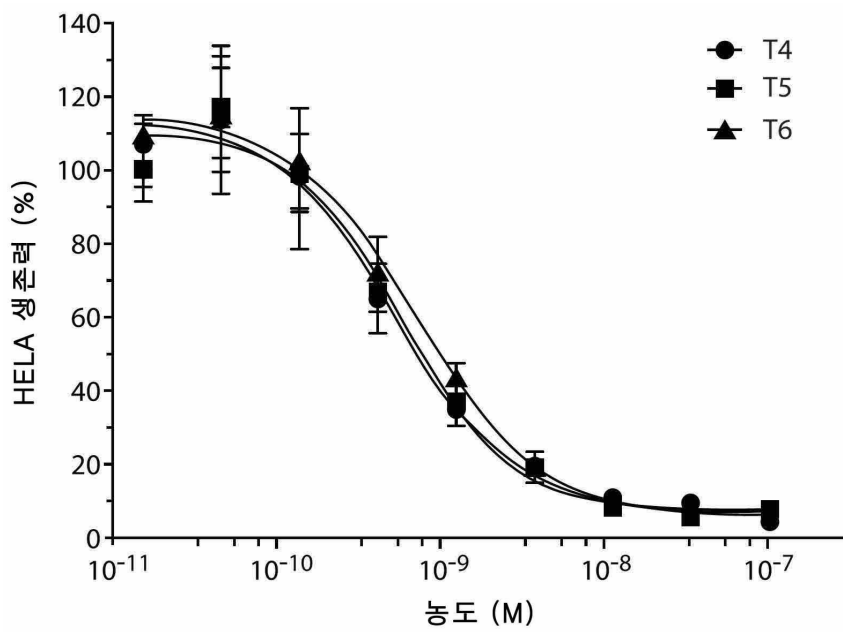
도면11



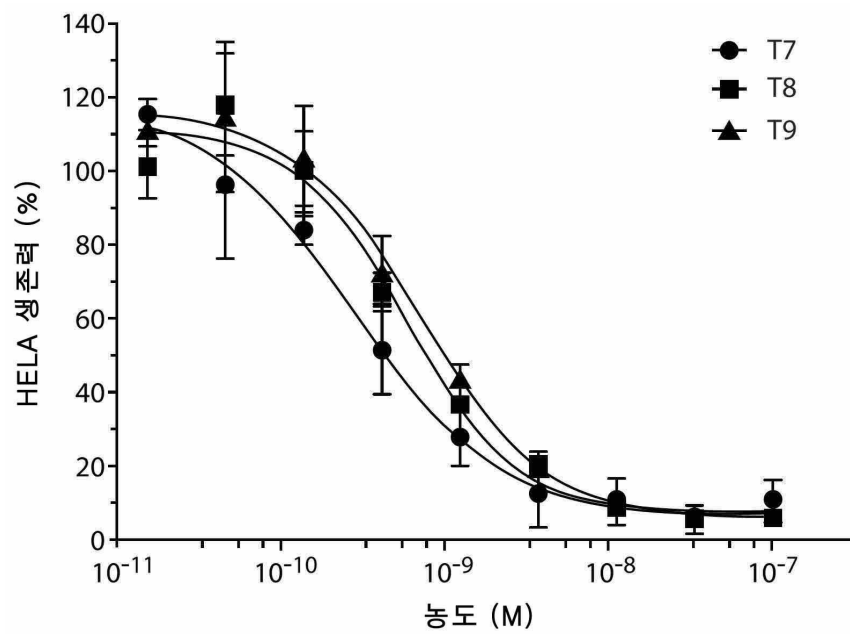
도면2a



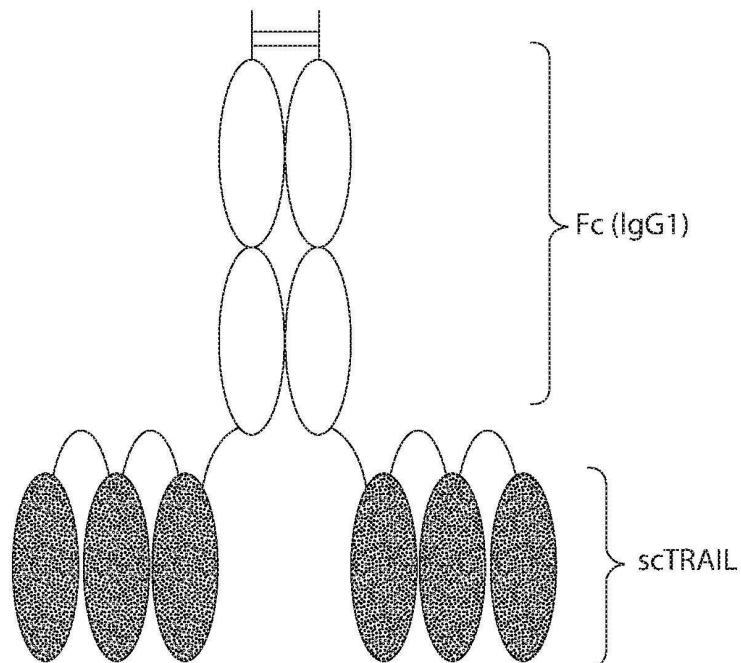
도면2b



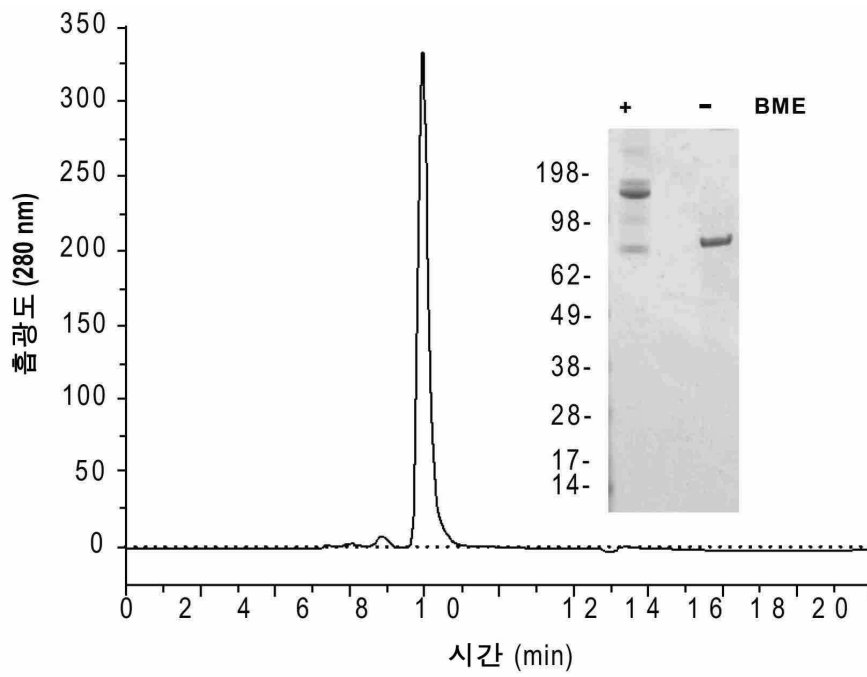
도면2c



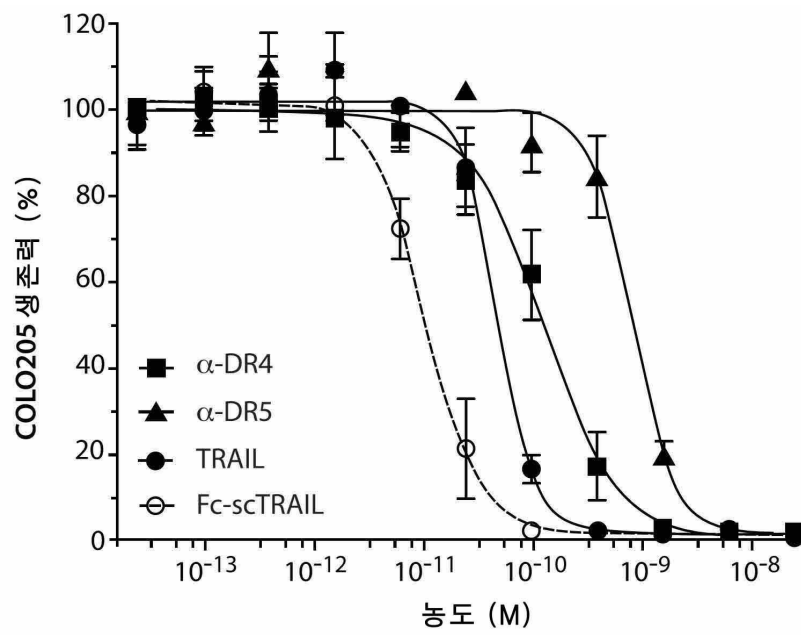
도면3



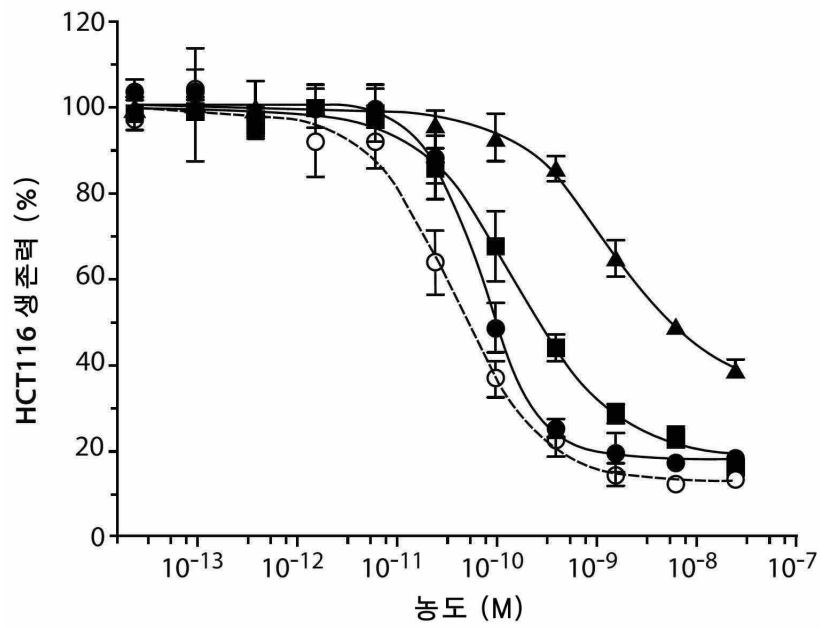
도면4



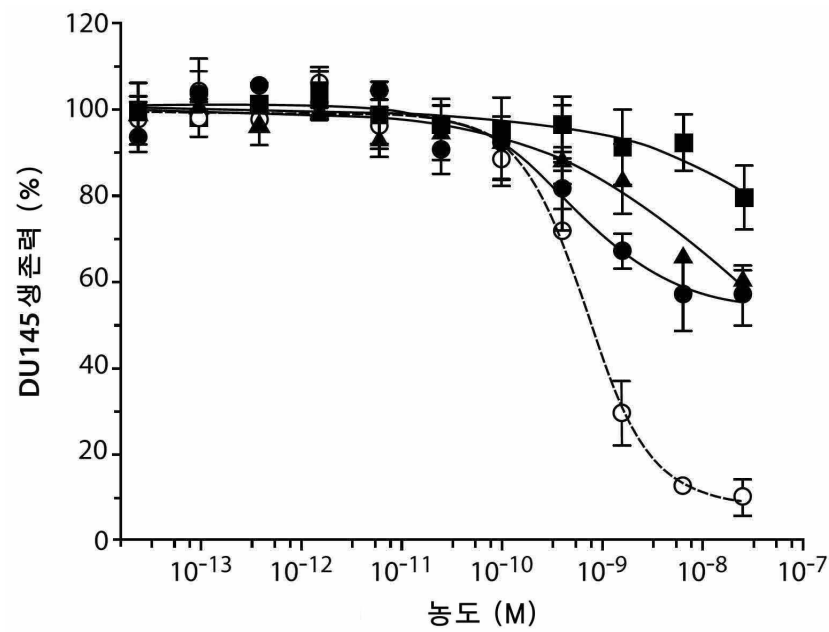
도면5a



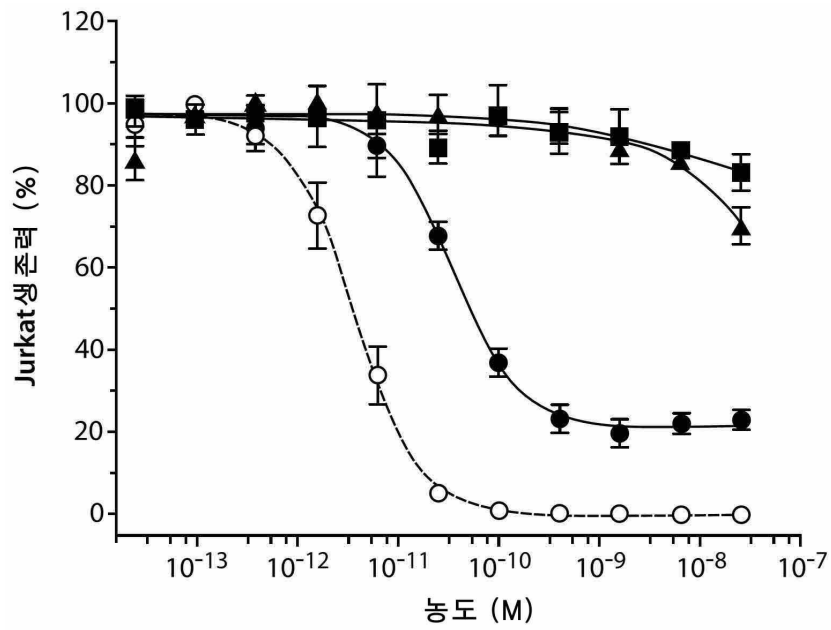
도면5b



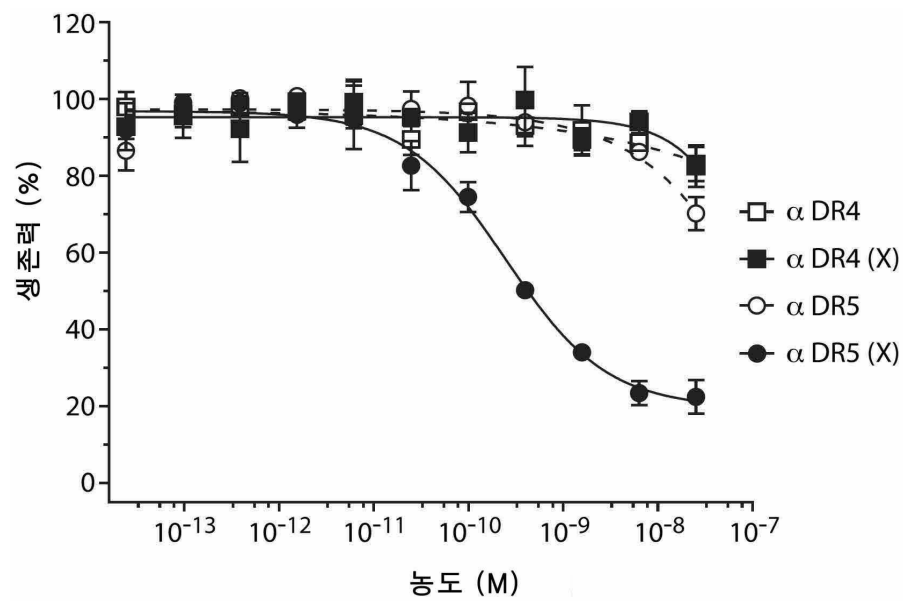
도면5c



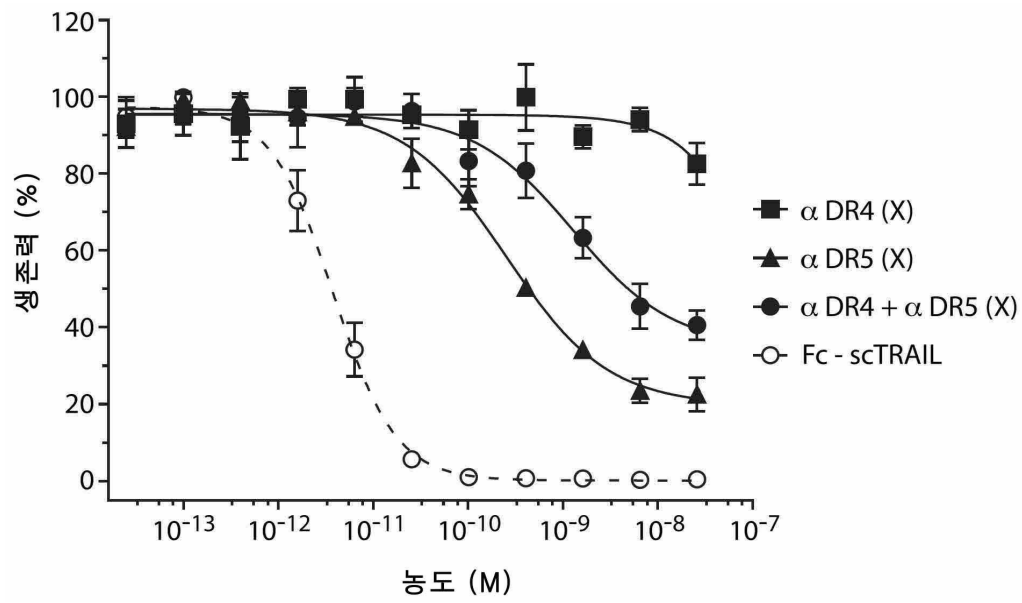
도면5d



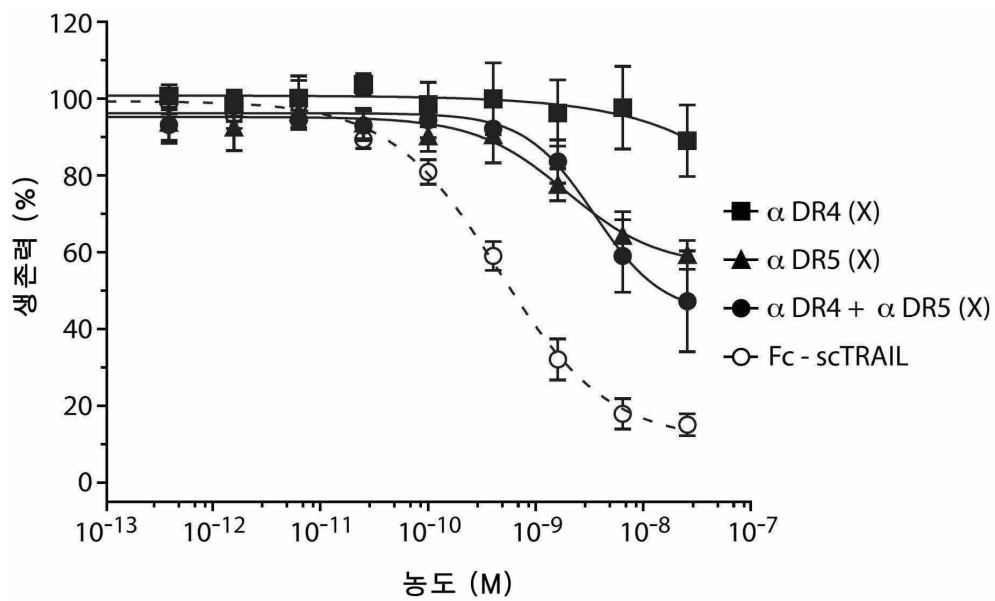
도면6a



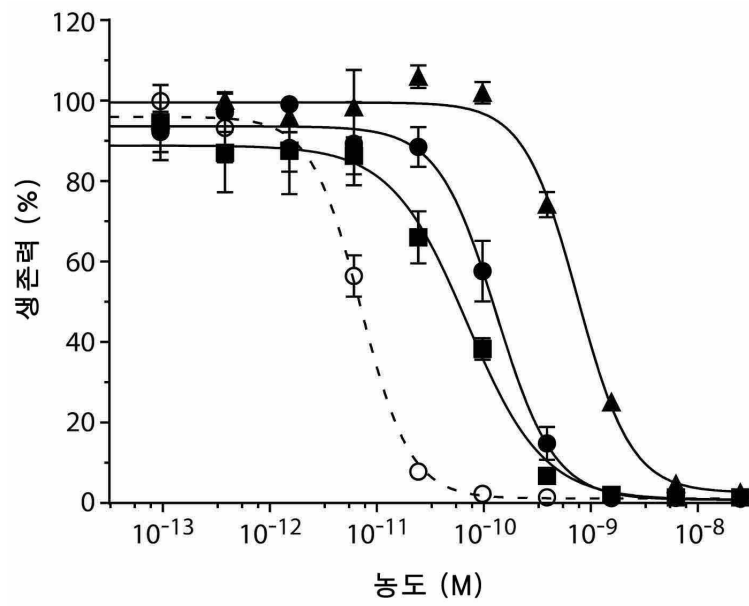
도면6b



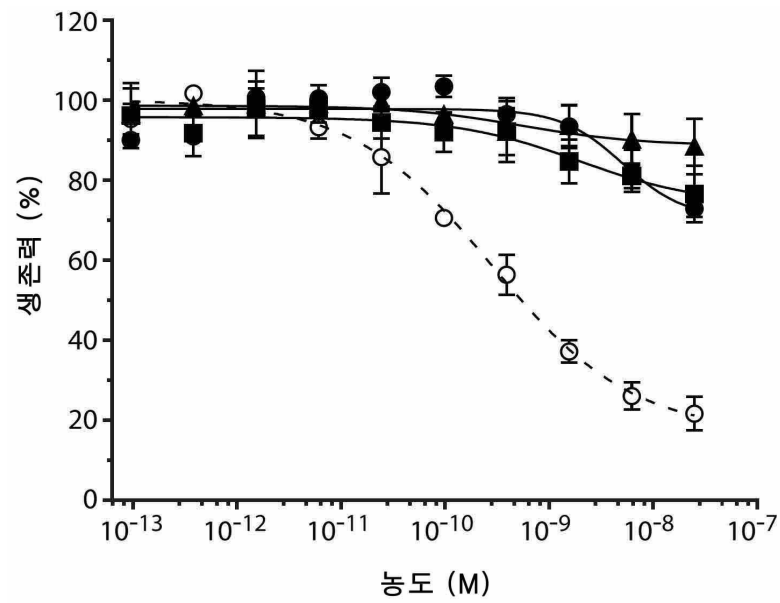
도면7a



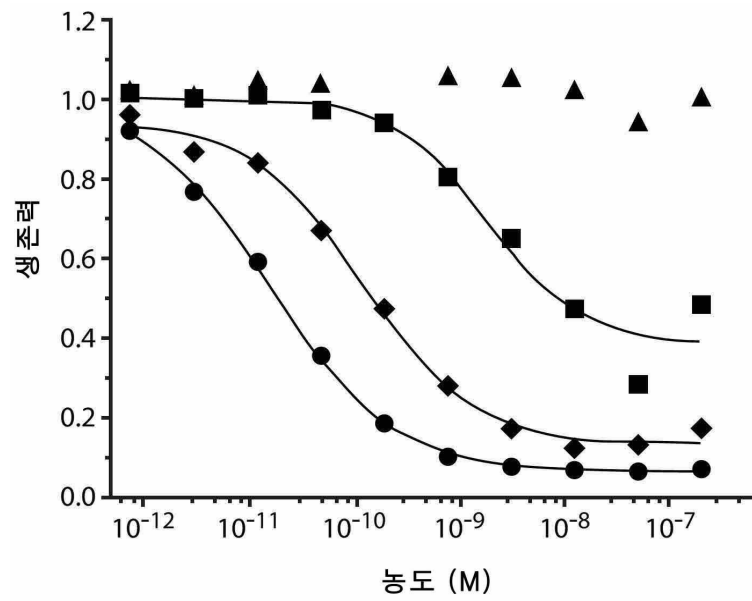
도면7b



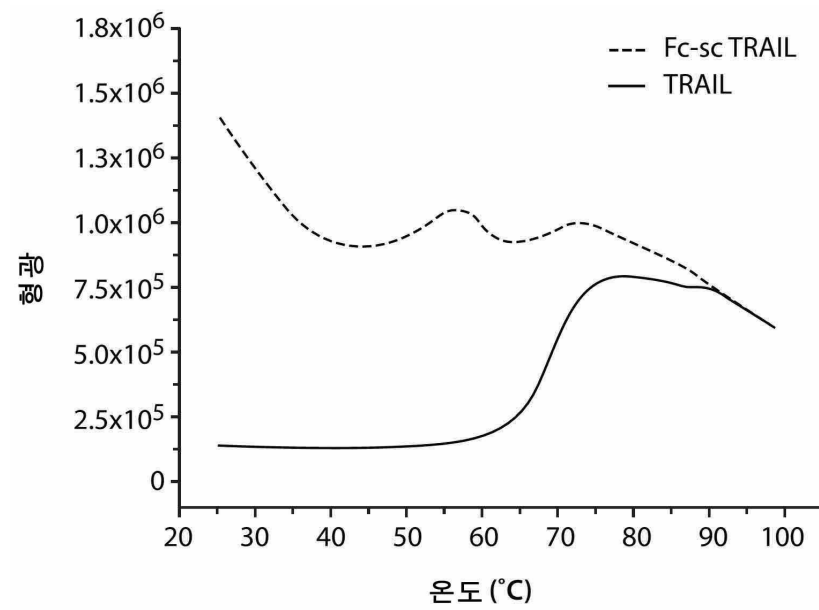
도면7c



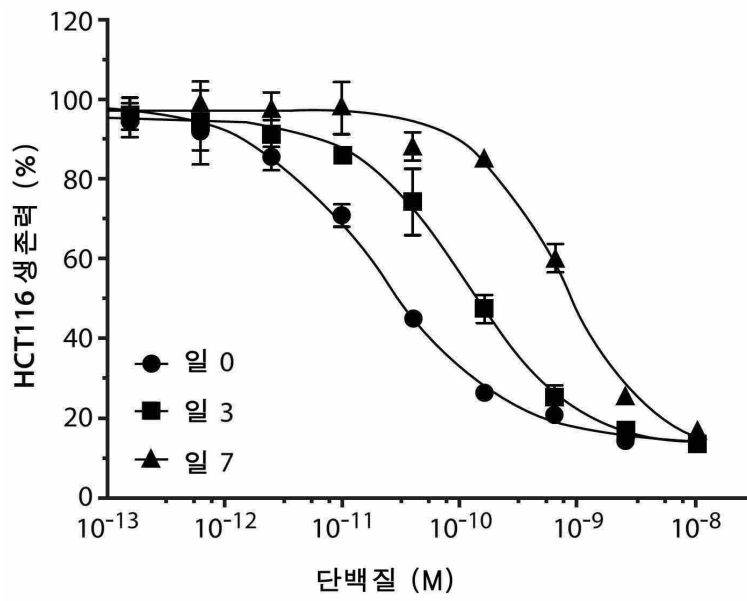
도면8



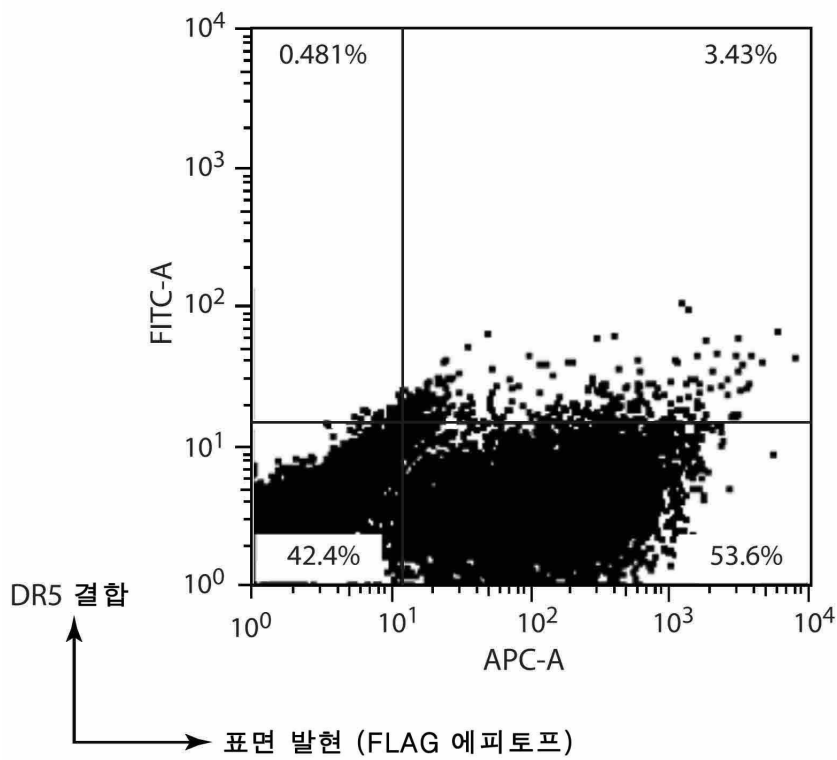
도면9a



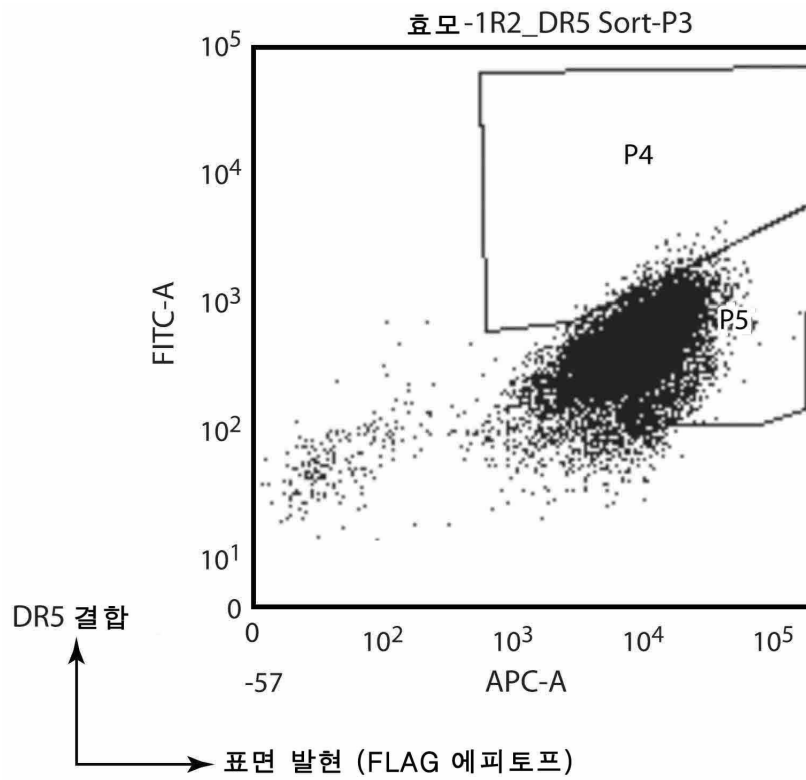
도면9b



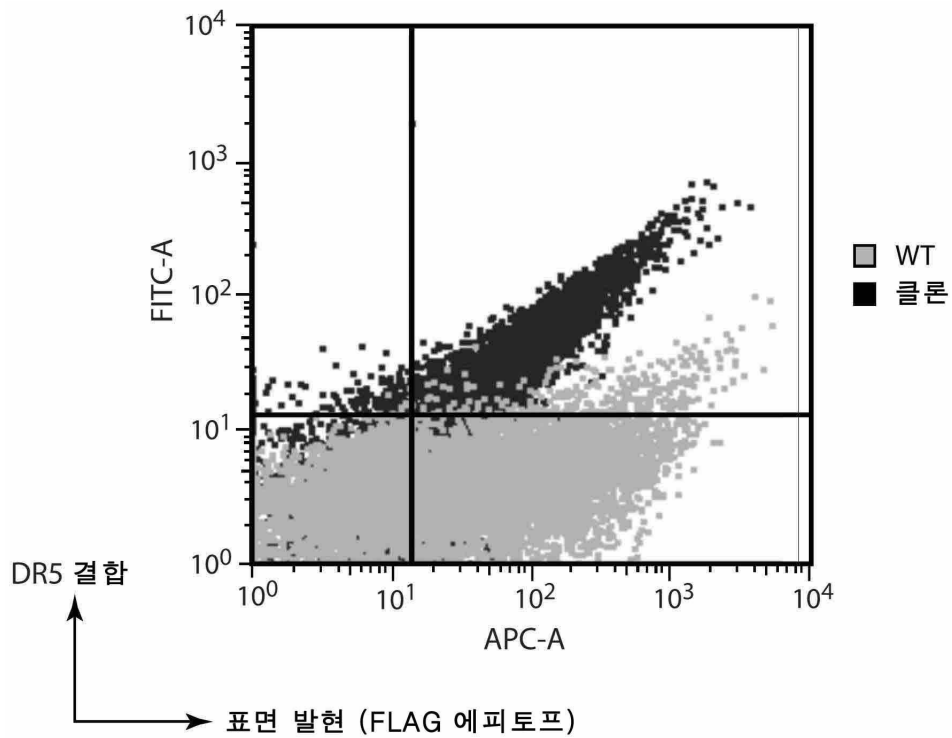
도면10a



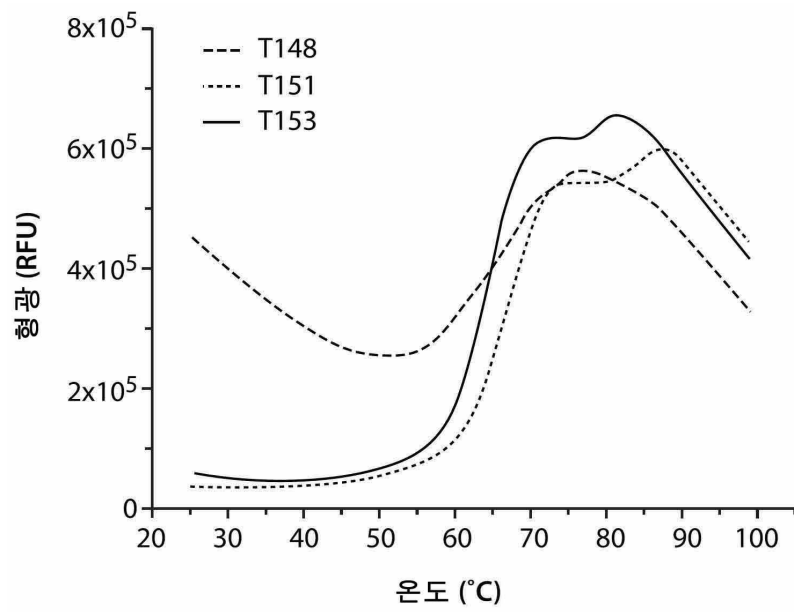
도면10b



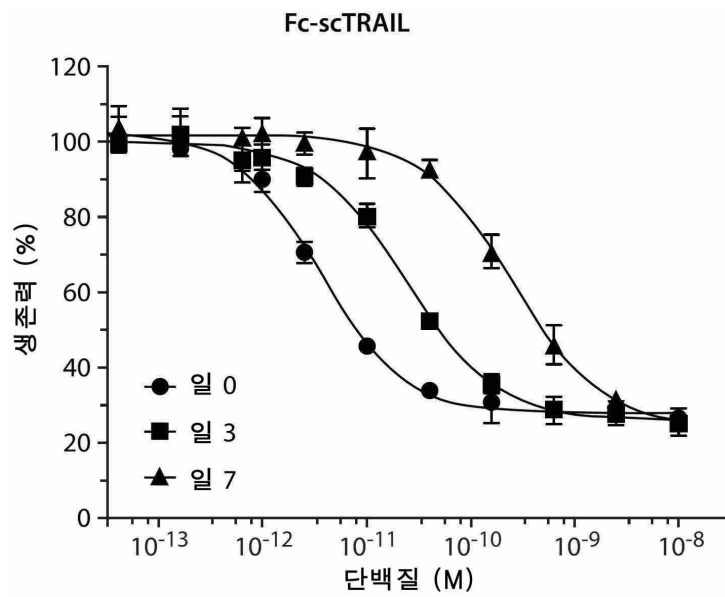
도면10c



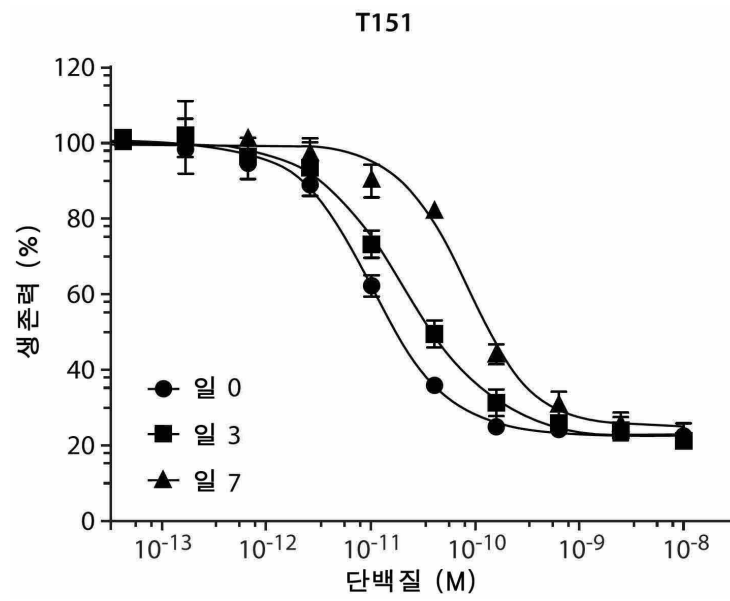
도면11



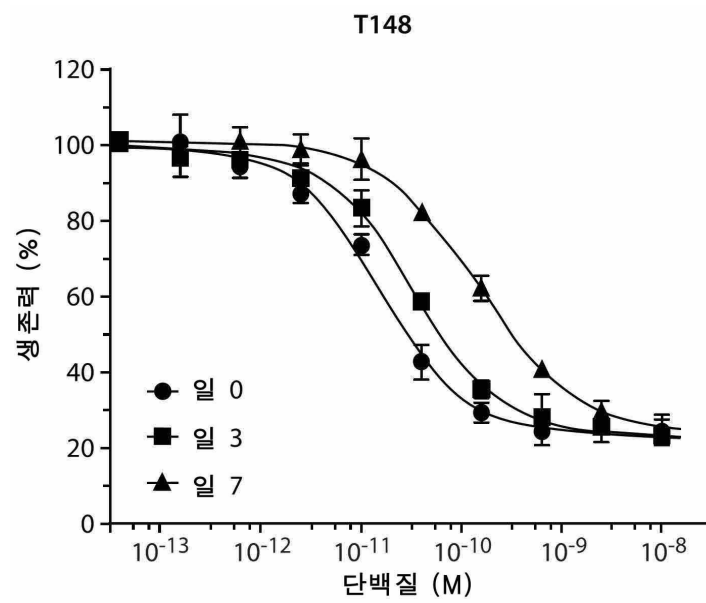
도면12a



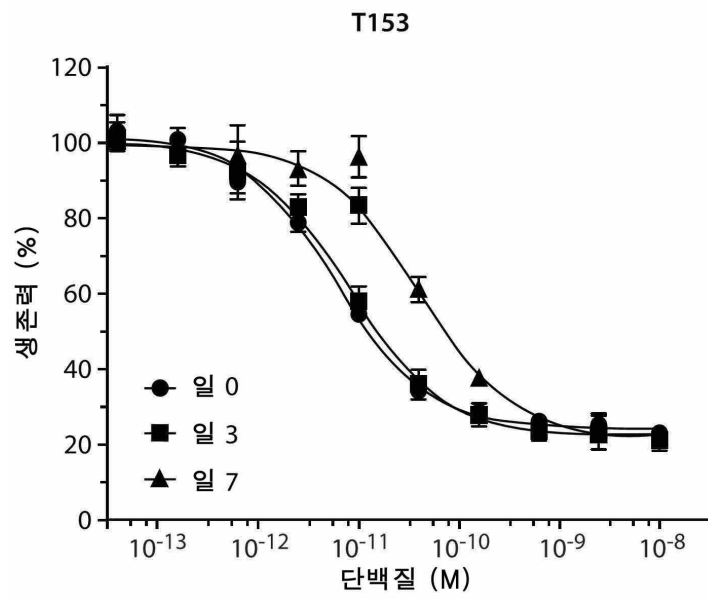
도면12b



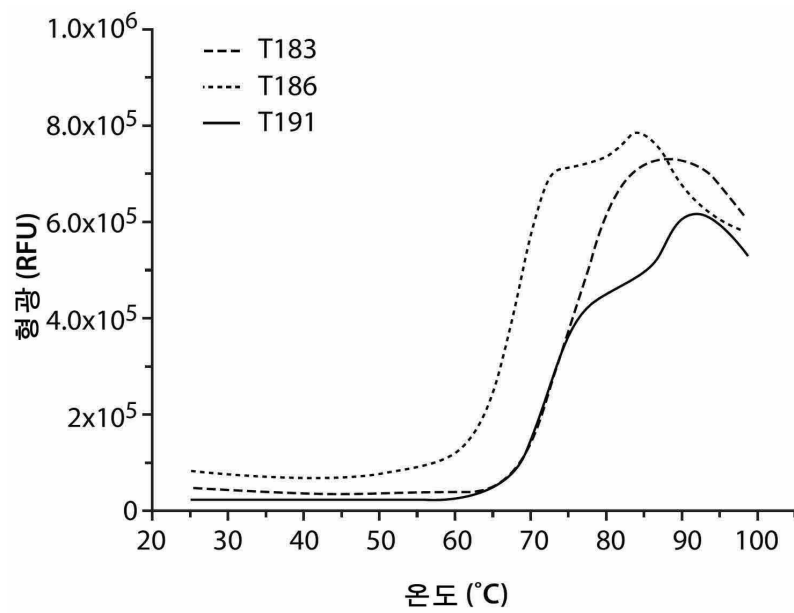
도면12c



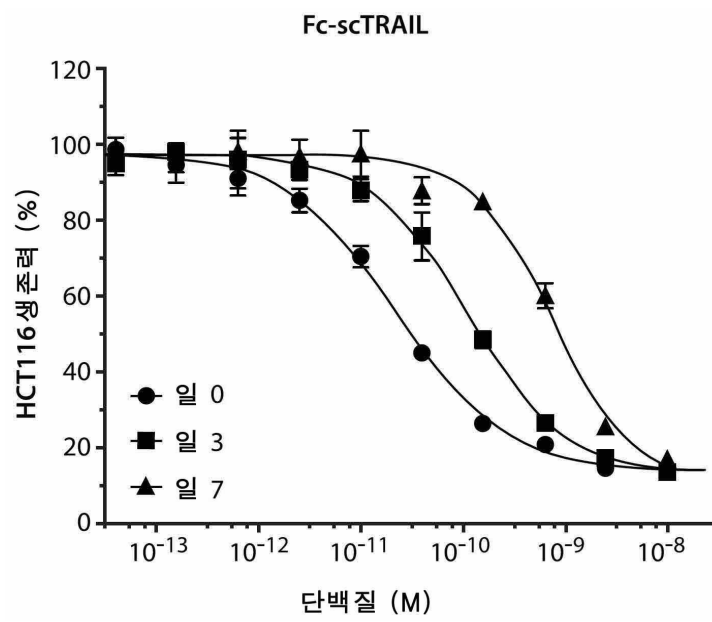
도면12d



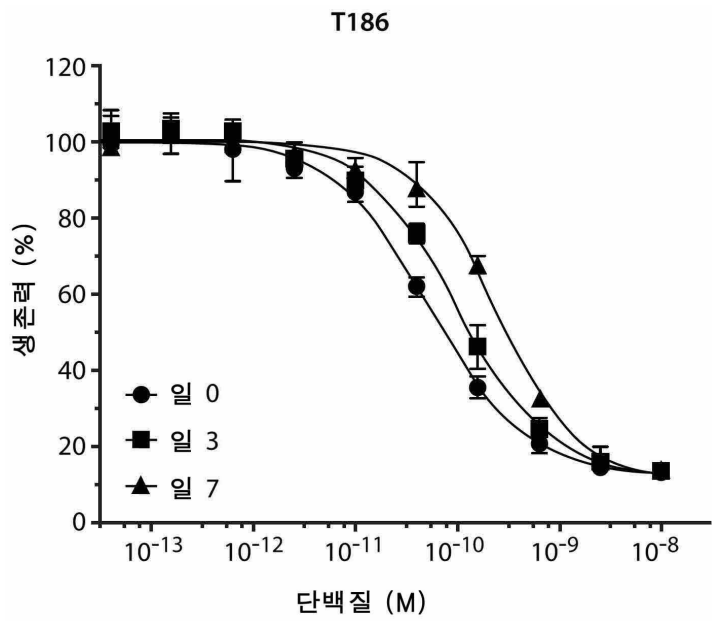
도면13



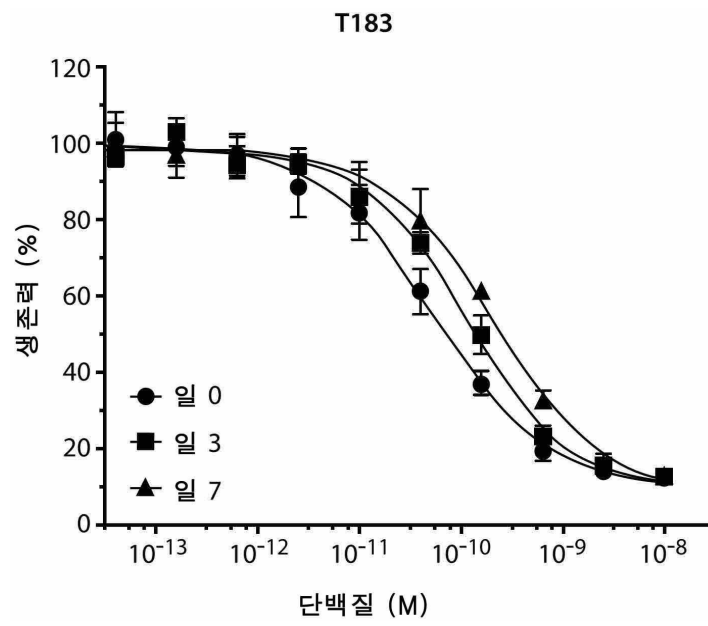
도면14a



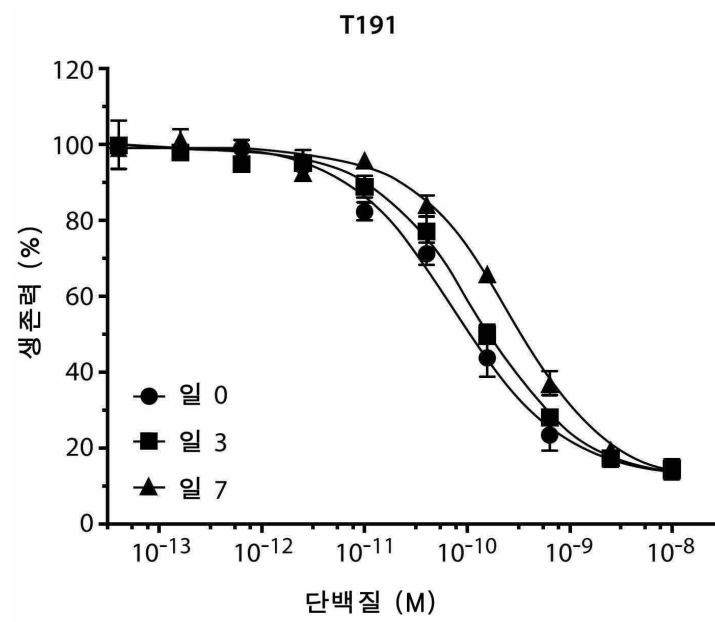
도면14b



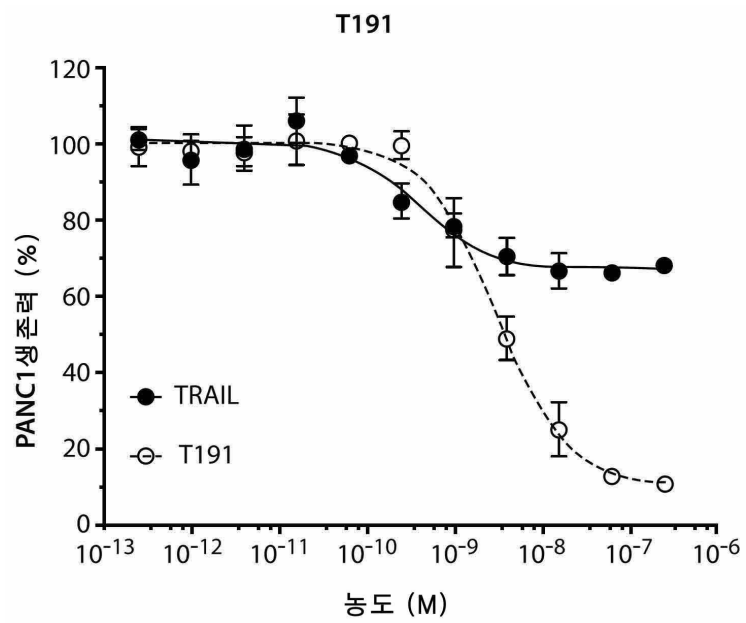
도면14c



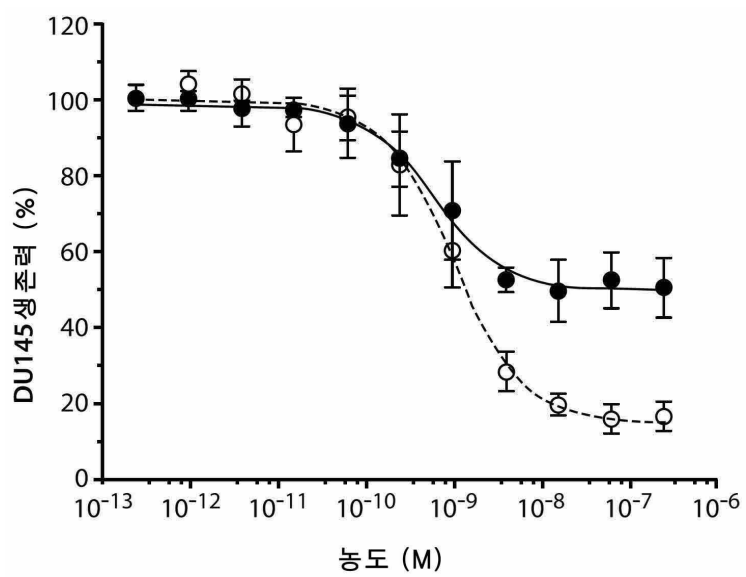
도면14d



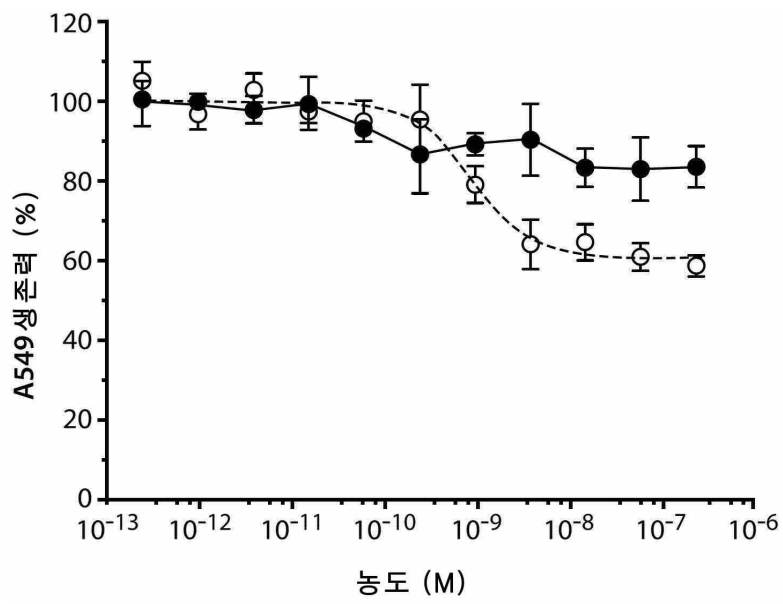
도면15a



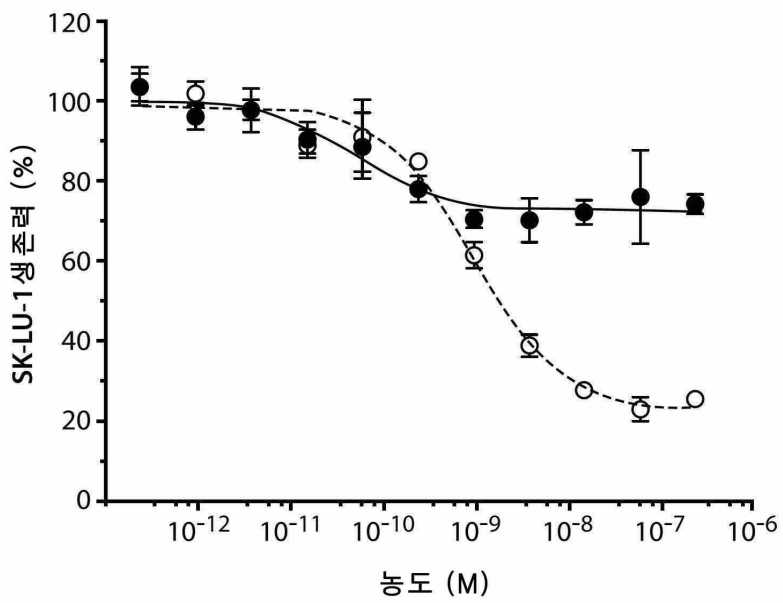
도면15b



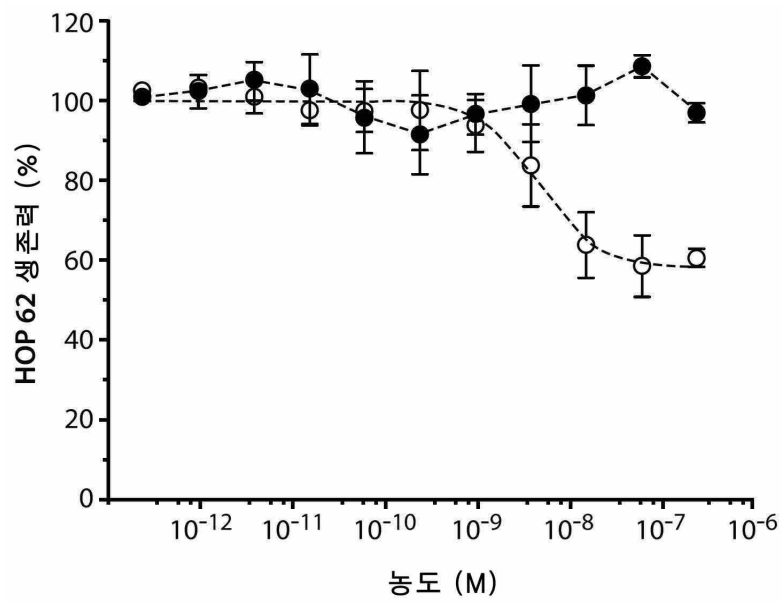
도면15c



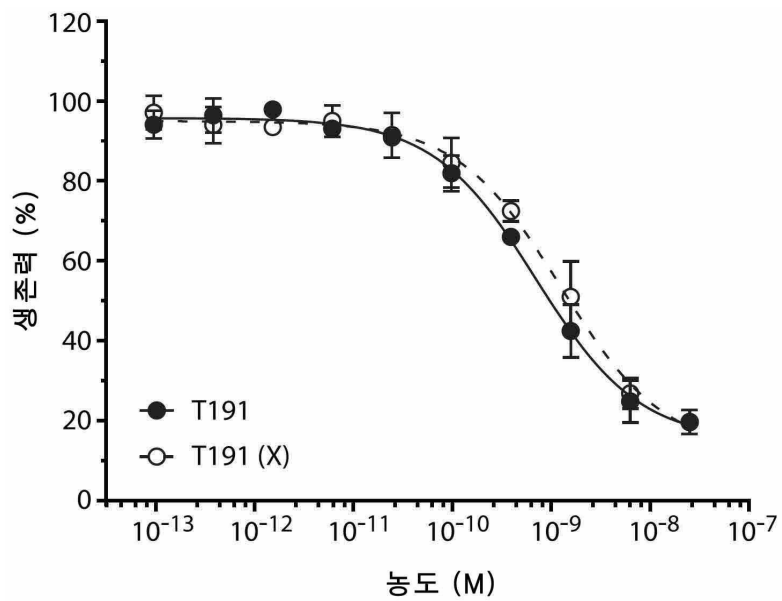
도면15d



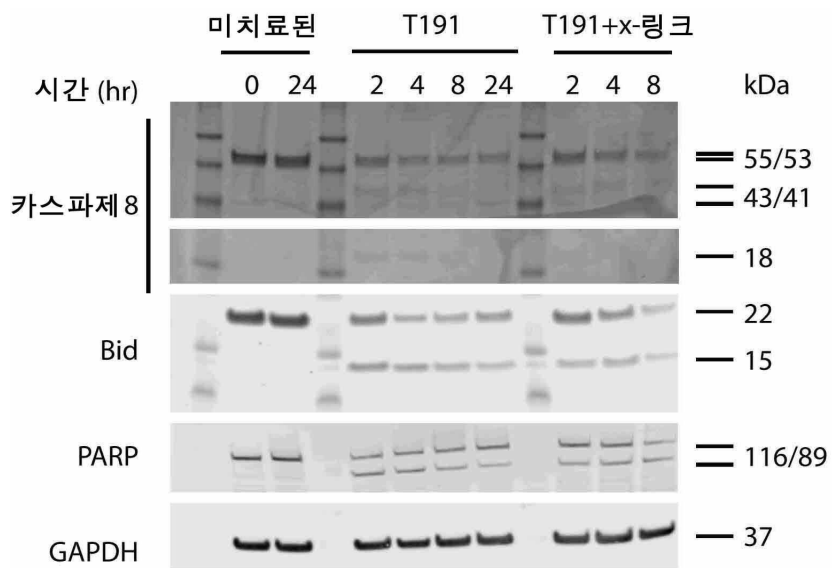
도면15e



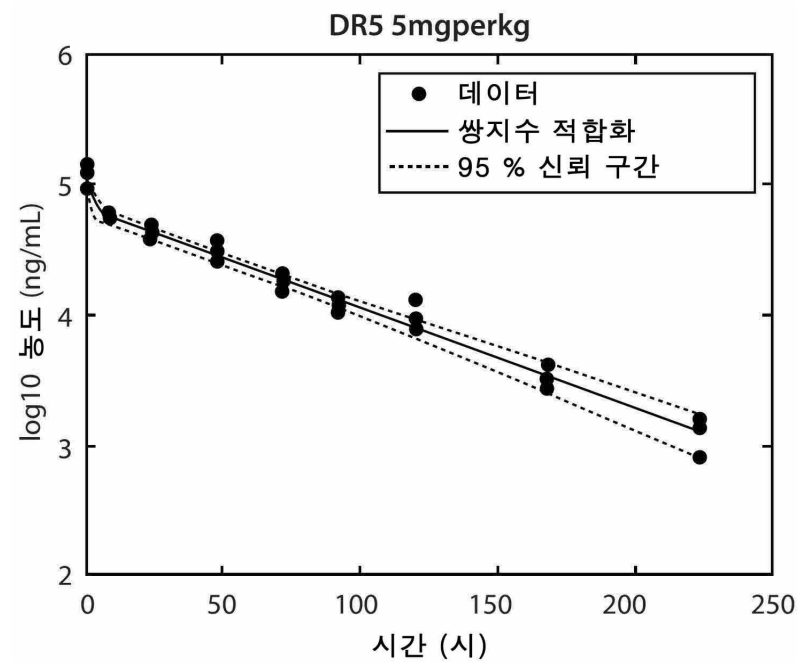
도면16



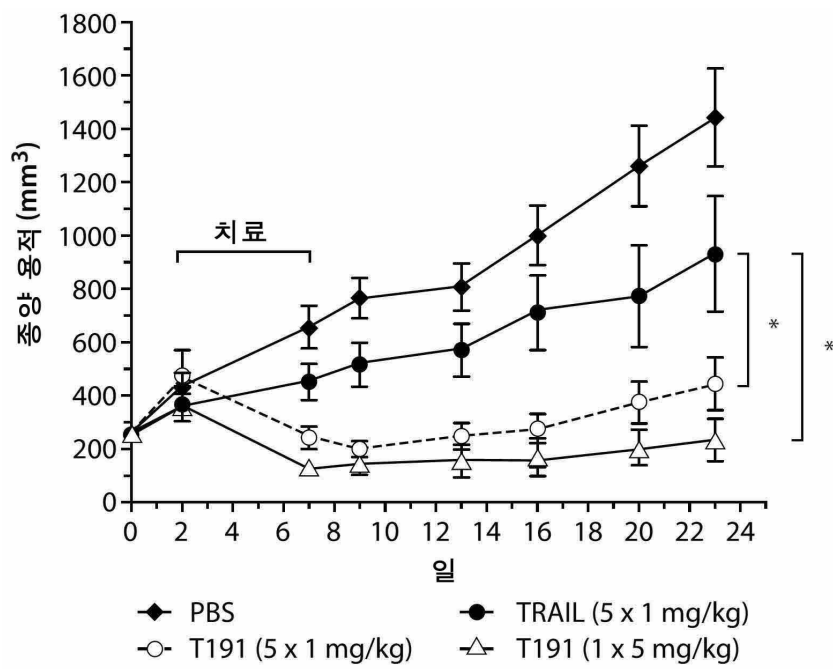
도면17



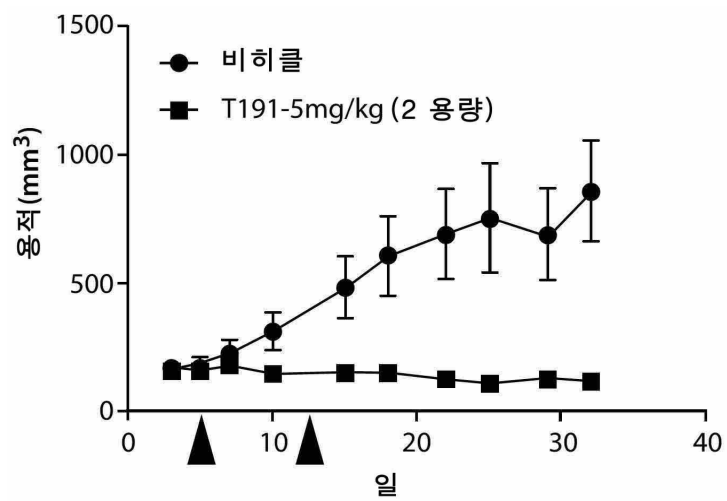
도면18



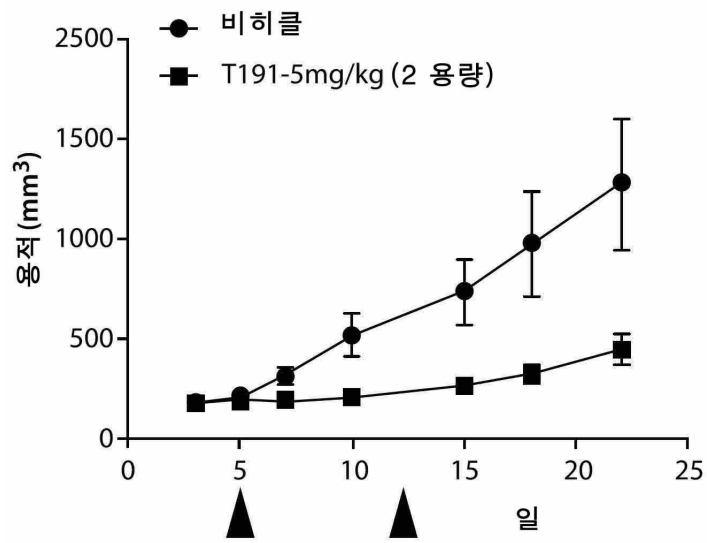
도면19



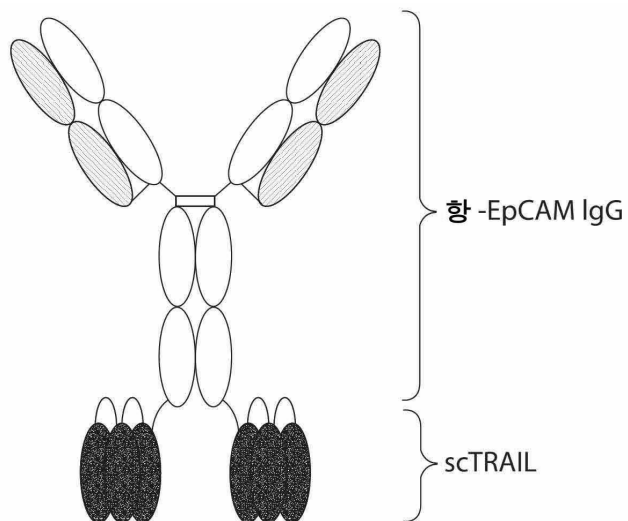
도면20a



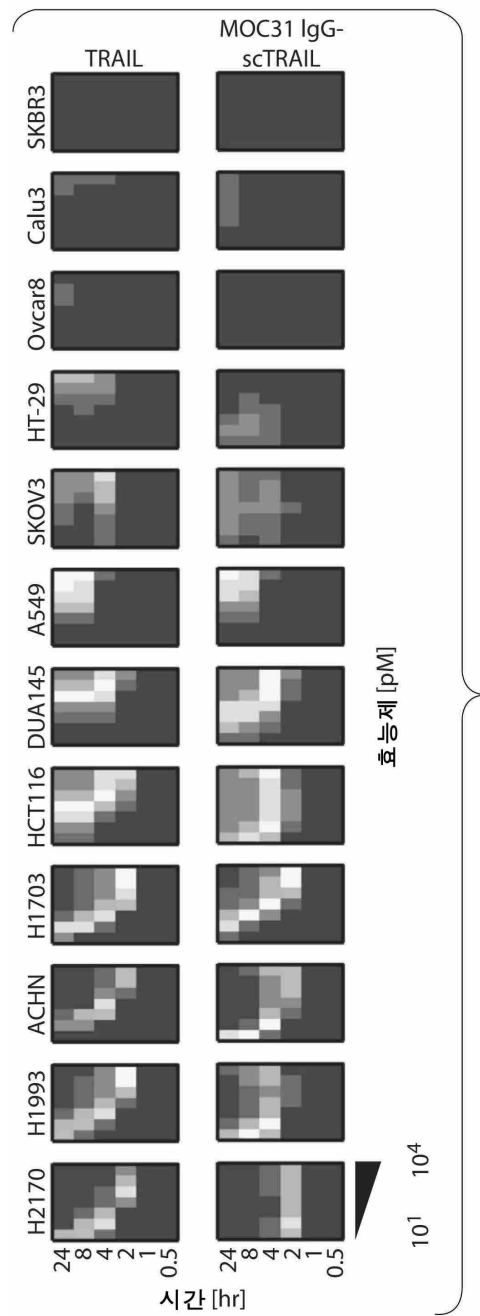
도면20b



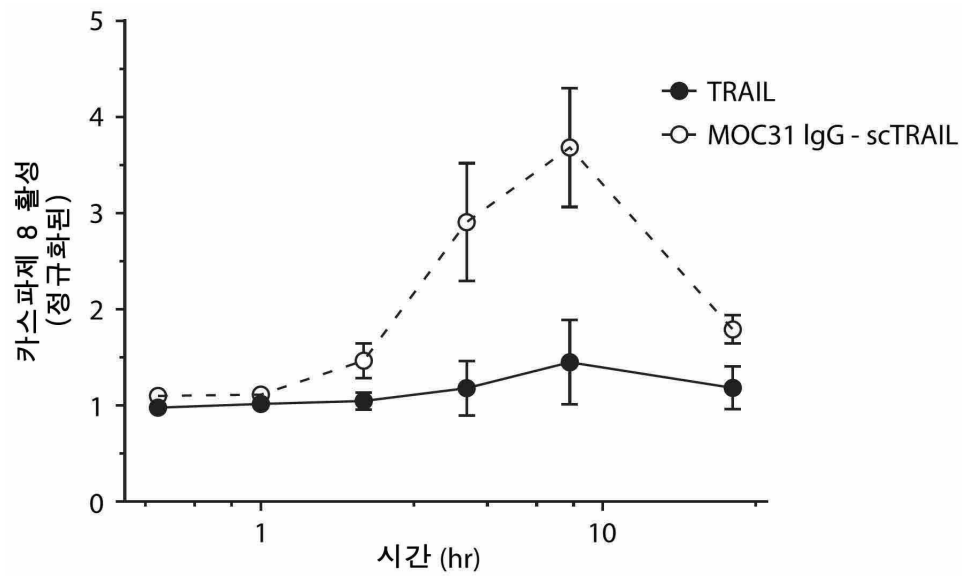
도면21



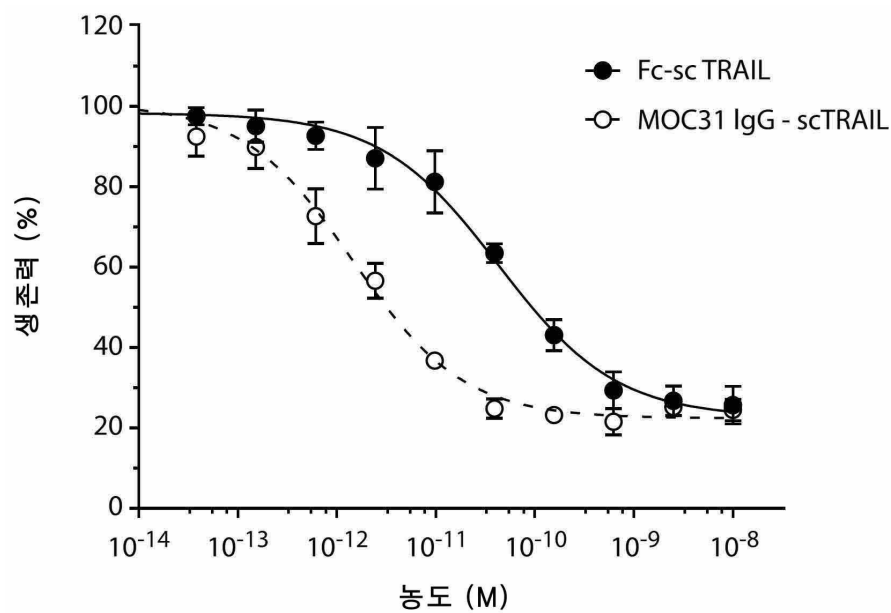
도면22



도면23



도면24



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ENGINEERED TRAIL FOR CANCER THERAPY

<130> MMJ-090PC

<140><141><150> 62/445,556

<151> 2017-01-12

<150> 62/323,501

<151> 2016-04-15

<150> 62/309,352

<151> 2016-03-16

<160> 109

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 829

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

 20 25 30
Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

 35 40 45
Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Gly

 50 55 60
Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

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

 85 90 95
Ser Ala Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala

 100 105 110
Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

 115 120 125
Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln

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

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

 385 390 395 400

Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu
 405 410 415
 Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met
 420 425 430
 Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln

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

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

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

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

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

770 775 780
 Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu
 785 790 795 800
 Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met
 805 810 815
 Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 820 825

<210> 2

<211> 839

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

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

polypeptide"

<400> 2

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

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

 115 120 125
 Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 245 250 255

Ser Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln
 260 265 270
 Asn Ile Ser Pro Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala
 275 280 285
 His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn
 290 295 300
 Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser

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

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

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

500	505	510	
Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu			
515	520	525	
His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr			
530	535	540	
Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn			
545	550	555	560
Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser			
565	570	575	
Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp			
580	585	590	
Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile			
595	600	605	
Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu			
610	615	620	
His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu			
625	630	635	640
Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Glu Glu			
645	650	655	
Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro Leu Val			
660	665	670	
Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg			
675	680	685	
Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala			
690	695	700	
Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser			
705	710	715	720
Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu			
725	730	735	
Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu			
740	745	750	

Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile

755 760 765
Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

770 775 780
Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

785 790 795 800
Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val

805 810 815
Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

820 825 830
Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

835

<210> 3

<211> 849

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

115

120

125

Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala

225

230

235

240

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245

250

255

Ser Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln

260

265

270

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

275

280

285

His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn

290

295

300

Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser

305

310

315

320

Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly

325

330

335

Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr
340 345 350

Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys
355 360 365

Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile
370 375 380

Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu
385 390 395 400

Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu
405 410 415

Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met
420 425 430

Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Glu Glu
450 455 460

Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro Leu Val
465 470 475 480

Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
485 490 495

Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
500 505 510

Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
515 520 525

Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
530 535 540

Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
545 550 555 560

Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
565 570 575

Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

580 585 590
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 595 600 605

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

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

 Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile
 740 745 750
 Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr
 755 760 765
 Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr
 770 775 780
 Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser
 785 790 795 800

 Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe
 805 810 815
 Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His
 820 825 830

Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val
835 840 845

Gly

<210> 4

<211> 772

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 4

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255

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

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

 Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg
 385 390 395 400
 Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu

405 410 415
 Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Val
 420 425 430
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
 435 440 445

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

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

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

 Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser
 645 650 655

Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys
675 680 685

Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr
690 695 700

Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser
705 710 715 720

Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly
725 730 735

Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr
740 745 750

Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala
755 760 765

Phe Leu Val Gly
770

<210> 5

<211> 782

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
20 25 30

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

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

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
 85 90 95
 Ser Ala Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr
 260 265 270
 Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn
 275 280 285
 Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser
 290 295 300
 Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val

305 310 315 320
 Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg
 325 330 335
 Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val
 340 345 350
 Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met

 355 360 365
 Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu
 370 375 380
 Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg
 385 390 395 400
 Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu
 405 410 415
 Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 420 425 430
 Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His
 435 440 445
 Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser
 450 455 460
 Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser
 465 470 475 480
 Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu

 485 490 495
 Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr
 500 505 510
 Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln
 515 520 525
 Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu
 530 535 540
 Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr

 545 550 555 560

Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn

565 570 575

Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp

580 585 590

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

595 600 605

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala

610 615 620

Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro

625 630 635 640

Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu

645 650 655

Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn

660 665 670

Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln

675 680 685

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

690 695 700

Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro

705 710 715 720

Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala

725 730 735

Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys

740 745 750

Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp

755 760 765

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

770 775 780

<210> 6

<211> 792

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 6

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

20 25 30
Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45
Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Gly

50 55 60
Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

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

85 90 95
Ser Ala Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala

100 105 110
Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125
Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr

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

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

 385 390 395 400
 Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu
 405 410 415
 Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 420 425 430
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln
 435 440 445
 Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu

 450 455 460

Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn
 465 470 475 480
 Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His
 485 490 495
 Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile
 500 505 510
 Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr
 515 520 525
 Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr
 530 535 540
 Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe
 565 570 575
 Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His
 580 585 590
 Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val
 595 600 605
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620
 Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 625 630 635 640
 Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
 645 650 655
 Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
 660 665 670
 Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
 675 680 685
 Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
 690 695 700
 Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

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

770 775 780
 Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 785 790

<210> 7

<211> 754

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
 20 25 30

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

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

100	105	110
Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln		
115	120	125
Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala		
225	230	235
Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
245	250	255
Ser Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser		
260	265	270
Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg		
275	280	285
Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser		
290	295	300
Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe		
305	310	315
Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys		
325	330	335
Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr		
340	345	350

Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser
355 360 365

Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly
370 375 380

Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr
385 390 395 400

Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala
405 410 415

Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile
420 425 430

Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys
435 440 445

Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg
450 455 460

Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu
465 470 475 480

Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe
485 490 495

Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met
500 505 510

Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu
515 520 525

Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly
530 535 540

Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp
545 550 555 560

Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His
565 570 575

Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr

595 600 605
 Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile
 610 615 620
 Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu
 625 630 635 640
 His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr
 645 650 655
 Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn
 660 665 670

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

 His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu
 740 745 750
 Val Gly

 <210> 8
 <211> 764
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 8
 Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala

225 230 235 240

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser

260 265 270
 Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg

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

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

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

 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510

Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu
 545 550 555 560
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Arg Val Ala Ala His
 595 600 605
 Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser
 610 615 620
 Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser
 625 630 635 640
 Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu
 645 650 655
 Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr
 660 665 670
 Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln
 675 680 685
 Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu
 690 695 700
 Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr
 705 710 715 720
 Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn
 725 730 735
 Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp
 740 745 750
 His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

755 760

<210> 9

<211> 774

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val 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 Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser

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

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

 385 390 395 400
 Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala
 405 410 415
 Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430

Gly Gly Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg
435 440 445

Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly
450 455 460

Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu
465 470 475 480

Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly
485 490 495

Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile
500 505 510

Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys
515 520 525

Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn
530 535 540

Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln
545 550 555 560

Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val
565 570 575

Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly
580 585 590

Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
610 615 620

Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
625 630 635 640

Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
645 650 655

Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
660 665 670

Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu

675 680 685
 Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
 690 695 700
 Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg

 705 710 715 720
 Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 725 730 735
 Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 740 745 750
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 755 760 765
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770

<210> 10

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

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

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

85 90 95
 Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110

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

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

<210> 11

<211> 801

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 20 25 30
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

35 40 45
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 50 55 60
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 65 70 75 80
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 85 90 95
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 100 105 110

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

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

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

Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys
290 295 300

Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn
305 310 315 320

Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr
325 330 335

Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu
340 345 350

Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr
355 360 365

Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys
370 375 380

Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly
385 390 395 400

Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn
405 410 415

Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe
420 425 430

Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr
450 455 460

Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn
465 470 475 480

Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser
485 490 495

Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val
500 505 510

Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg
515 520 525

Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val

530 535 540
 Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met
 545 550 555 560

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

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

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

 Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe
 755 760 765
 Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His
 770 775 780

Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val
 785 790 795 800
 Gly

<210> 12

<211> 664

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 12

gaacgcgtgg agggggtaag cctataccta acccgctgtt ggggttagac agcacgggtg	60
gatccgtcag agaaagaggt ccacaaagag tcgccgccca cataacaggt acaagaggta	120
gaagtaacac attaatgtcc ccaaatagta agaatgaaa agctttgggt agaaagatta	180
actcttggga atcttcaaga tccggtcatt catTTTTgtc taatttcac ttaagaaacg	240
gtgaattagt cattcatgaa aagggtttct actacatcta ttctcaaaca tacttcagat	300
tccaagaaga aattaaagaa aacacaaaa acgataagca aatggtacaa tacatctata	360
agtacacaag ttatccagac cctatcttgt tgatgaagtc tgcaagaaac tcatgttggt	420
ccaaggatgc cgaatacggg ttgtactcta tctatcaagg tggatatctc gaattgaagg	480
aaaacgacag aatcttcgtt tcagtcacca acgaacattt gattgatatg gaccacgaag	540
catccttttt cgggtgcctt ttagtaggtg gaacacaata gcaattacag ggcgcctcag	600
gatctggtga ctacaaggac gacgatgaca aggggtaccgg cgggtccgga gctagtgcc	660
aaag	664

<210> 13

<211> 718

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 13

gttctaggtc tcatgtgggc tgataagaca catacatgcc ctccatgtcc cgcacccgag 60
 ttgcttggag gaccttcggt gtttcttttt cccccgaagc caaaagatac actgatgatt 120
 tcacggacgc ccgaggtgac ttgtgtcgtc gtggacgtca gccacgagga cccagaagtc 180
 aagtttaact ggatgtaga tggggtggag gtacacaatg cgaaaacgaa accgagagag 240
 gagcagtaca attcgacgta taggggtggtc agcgtgctga cgggtgttga ccaggactgg 300
 ctgaacggga aagagtataa gtgcaaagtg tcgaacaagg ccctccccgc acccatcgaa 360
 aagacgatat ccaaagccaa gggccaaccg cgcgagccgc aagtgtacac gctgcctccc 420

tcgcgagaag agatgaccaa gaaccaggtg tcccttacgt gcttggtgaa aggattctac 480
 ccttcggaca tcgccgtaga atgggaaagc aatgggcagc cagagaacaa ttacaaaacc 540
 acaccgcctg tgctcgactc ggacggttcc tttttcttgt attccaagtt gacagtggac 600
 aagtcacggt ggcaacaggg gaacgtattc tcgtgttccg tcatgcacga agcgtgcat 660
 aaccactaca ctcagaagtc gctaagcttg tcgccgggtg gaggaagaga ccattgtg 718

<210> 14

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 14

gaacgcgtgg agggggtaag cctataccta 30

<210> 15

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 15

cttttggcac tagctccgga cccgc 25

<210> 16

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

> 16

tacctaacc gctgttggg ttagacagca cgggtggatc cgtcagagaa agaggccac 60

aaagagtcg 69

<210> 17

<211> 91

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

ttgtcatcgt cgtccttgta gtcaccagat cctgaggcgc cctgtaattg ctattgtgtt 60

ccacctacta aaaaggcacc gaaaaaggat g 91

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

tacctaacc gctgttggg 20

<210> 19

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19
 ttgtcatcgt cgtccttgta gtc 23
 <210> 20
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 20
 gttctaggtc tcatgtgggc tgataagaca catacatgcc ct 42
 <210> 21
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 21
 cacaatggtc tcttctcca cccggcgaca agcttagcga 40
 <210> 22
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 22
 gttctaggtc tcaaggaggc ggcagtggtg gaggtg 36
 <210> 23
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

cacaatgggc tctaccaccg cccaccagaa aggcaccga 39

<210> 24

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

gttctagggtc tcatgggtggc ggcagtggtg gaggtg 36

<210> 25

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

cacaatgggc tctcccgccg cccaccagaa aggcaccga 39

<210> 26

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

> 26

gttctagggtc tcacgggggc ggcagtggtg gaggtg 36

<210> 27

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

cacaatggtc tctattagcc caccagaaag gcaccga

37

<210> 28

<211> 281

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys
1 5 10 15

Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala
20 25 30

Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr
50 55 60

Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val
65 70 75 80

Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser
85 90 95

Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro
100 105 110

Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
115 120 125

Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
130 135 140

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

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

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

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 275 280

<210> 29

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

ggagagggtc tcgaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga ggctctgtca 60

gagaaaagagg tccacaaaga gtcgc 85

<210> 30

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 30

tctctcggtc tccactaccg ccacctctg atcctccacc gccacctact aaaaaggcac 60

cgaaaaagga tgct 74

<210> 31

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 31

gagagaggtc tcgtagtgtt ggccggagggt cagtcagaga aagagggtcca caaagagtcg 60

c 61

<210> 32

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 32

tctctcggtc tctgagcct cctccgccac tgccaccgcc tccacctact aaaaaggcac 60

cgaaaaagga tgct 74

<210> 33

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 33

gagagaggtc tcgctcaggc ggaggtggca gtgtcagaga aagaggtcca caaagagtcg 60

c 61

<210> 34

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

tctctcggtc tccattaacc tactaaaaag gcaccgaaaa aggatgct 48

<210> 35

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

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

100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly			
245	250	255	
Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu			
260	265	270	
Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly			
275	280	285	
His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile			
290	295	300	
His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe			
305	310	315	320
Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln			
325	330	335	
Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys			
340	345	350	

Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
 355 360 365
 Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
 370 375 380
 Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile
 420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu
 545 550 555 560
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val

595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser

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

 705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 36

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

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

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

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

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

 Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
 245 250 255

Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
260 265 270

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

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile
290 295 300

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
305 310 315 320

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
325 330 335

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
340 345 350

Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
370 375 380

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
385 390 395 400

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg
420 425 430

Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
435 440 445

Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
450 455 460

Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
465 470 475 480

Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
485 490 495

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

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

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

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

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

Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

755 760 765

Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

770 775

<210> 37

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

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

 595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655

Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu

660 665 670
Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
675 680 685
Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
690 695 700
Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
705 710 715 720
Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

725 730 735
Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
740 745 750
Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
755 760 765
Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
770 775

<210> 38

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 38

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

50					55					60									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
65					70					75					80				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
85					90					95									
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
100					105					110									
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
115					120					125									
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
130					135					140									
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
145					150					155					160				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
165					170					175									
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
180					185					190									
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
195					200					205									
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
210					215					220									
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly				
225					230					235					240				
Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Gly	Pro	Gln	Ile	Val	Ala	Ala	His	Ile	Thr	Gly				
245					250					255									
Thr	Gly	Gly	Arg	Ser	Asn	Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Asn	Ser	Lys	Asn	Glu				
260					265					270									
Lys	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp	Glu	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly				
275					280					285									
His	Ser	Phe	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Leu	Arg	Asn	Gly	Glu	Leu	Val	Ile				
290					295					300									

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
305 310 315 320

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
325 330 335

Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
340 345 350

Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
370 375 380

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
385 390 395 400

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile
420 425 430

Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
435 440 445

Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
450 455 460

Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
465 470 475 480

Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
485 490 495

Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
500 505 510

Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro
515 520 525

Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
530 535 540

Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu

545 550 555 560
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575

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

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

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

 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 39

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
245 250 255

Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
260 265 270

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

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

290 295 300

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
305 310 315 320

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
325 330 335

Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
340 345 350

Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr

355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
370 375 380

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
385 390 395 400

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

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

420 425 430

Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
435 440 445

Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser

450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr

 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu

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

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

 675 680 685
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700

Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val

740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 40

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

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

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

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

 Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
 340 345 350
 Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr

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

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

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

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

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605

Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
610 615 620
Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
625 630 635 640
Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
645 650 655
Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
660 665 670
Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
675 680 685
Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
690 695 700
Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
705 710 715 720
Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
725 730 735
Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
740 745 750
Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
755 760 765
Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
770 775
<210> 41
<211> 775
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 41
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
 245 250 255
 Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu

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

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

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

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

 500 505 510

Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu
 545 550 555 560
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 660 665 670
 Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 675 680 685
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720
 Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775
 <210> 42
 <211> 775
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 42
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile
 420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480

 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540

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

 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu

660 665 670

Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu

675 680 685

Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile

690 695 700

Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

705 710 715 720

Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

725 730 735

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

740 745 750

Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

755 760 765

Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

770 775

<210> 43

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

275 280 285

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

290 295 300

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe

305 310 315 320
 Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln

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

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

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

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

Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 660 665 670
 Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 675 680 685
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 44

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

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

 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460

Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495

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

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

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

 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750

 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775
 <210> 45
 <211> 775
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 45
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

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

 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

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

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

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

 340 345 350
 Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
 355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
 370 375 380
 Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg
 420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu
 545 550 555 560
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg

610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu

 660 665 670
 Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 675 680 685
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720
 Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775
 <210> 46
 <211> 775
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide"
 <400> 46
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20	25	30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50	55	60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65	70	75
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
225	230	235
Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly		
245	250	255
Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu		
260	265	270

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly
 275 280 285
 His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile
 290 295 300
 His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
 305 310 315 320
 Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
 325 330 335
 Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
 340 345 350
 Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
 355 360 365
 Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
 370 375 380
 Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile
 420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro

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

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

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

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

Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

770

775

<210> 47

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr

 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu

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

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

Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu

675 680 685
Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile

690 695 700
Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

705 710 715 720
Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

725 730 735
Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val

740 745 750
Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

755 760 765
Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

770 775

<210> 48

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

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

65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
85				90				95							
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
100				105				110							
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
115				120				125							
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
130				135				140							
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145				150				155				160			
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
165				170				175							
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
180				185				190							
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
195				200				205							
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
210				215				220							
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
225				230				235				240			
Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Gly	Pro	Gln	Ile	Val	Ala	Ala	His	Ile	Thr	Gly
245				250				255							
Thr	Gly	Gly	Arg	Ser	Asn	Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Asn	Ser	Lys	Asn	Glu
260				265				270							
Lys	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp	Glu	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly
275				280				285							
His	Ser	Phe	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Leu	Arg	Asn	Gly	Glu	Leu	Val	Ile
290				295				300							
His	Glu	Lys	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Ser	Gln	Thr	Tyr	Phe	Arg	Phe
305				310				315				320			

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
325 330 335

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
340 345 350

Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
370 375 380

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
385 390 395 400

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile
420 425 430

Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
435 440 445

Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
450 455 460

Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
465 470 475 480

Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
485 490 495

Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
500 505 510

Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
515 520 525

Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys
530 535 540

Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu
545 550 555 560

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

565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605

Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
 610 615 620

Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640

Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655

Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 660 665 670

Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 675 680 685

Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700

Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720

Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735

Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750

Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765

Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 49

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly

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

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

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

 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu

465 470 475 480
 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys

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

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

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

 690 695 700
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720

Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
725 730 735
Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
740 745 750
Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe

755 760 765
Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
770 775

<210> 50

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
245 250 255

Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
260 265 270

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

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile
290 295 300

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
305 310 315 320

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
325 330 335

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
340 345 350

Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
355 360 365

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile

370 375 380
 Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg
 420 425 430
 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460
 Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
 465 470 475 480

 Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 485 490 495
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 500 505 510
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 515 520 525
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys
 530 535 540

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

 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly
 610 615 620

Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 660 665 670

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

Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 51

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg cctccatgt cccgcaccgc agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagagtg 180

acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240

gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg	300
tataggttgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat	360
aagtgcaaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc	420
aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc	480
aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta	540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac	600
tcggacgggtt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag	660
gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag	720
tcgctaagct tctcgccggg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga	780
ggctctgtca gagaaagg tccacaaata gtcgccgcc acataacagg tacaagaggt	840
agaagtaaca cattaagttc cccaaatagt aagaatgaaa aagctttggg tagaaagatt	900
aactcttggg aatcttcaag atccggtcat tcatttttgt ctaatttgca cttaaagaaac	960
ggtgaattag tcattcatga aaagggtttc tactacatct attctcaaac atacttcaga	1020
ttccaagaag aaattaaaga aaacacccaaa aacgataagc aaatggtaca atacatctat	1080
aagtacacaa gttatccaga ccctatcttg ttgatgaagt ctgcaagaaa ctcattgttg	1140
tccaaggatg ccgaatacgg tttgtactct atctatcaag gtggtgtctt cgaattgaag	1200
gaaaacgaca gaatcttctg ttcagtcacc aacgaacatt tgattgatat ggaccacgaa	1260
gcataccttt tcggtgcctt tttagtaggt ggcgggtggag gatcaggagg tggcggtagt	1320
ggtggcggag gttcagtcag agaaagaggt ccacaaatag tcgccgccca cataacaggt	1380
acaagaggta gaagtaacac attaatgtcc ccaaatagta agaataaaaa agctttgggt	1440
agaaagatta actcttggga atcttcaaga tccggtcatt cttttttgtc taatttgcac	1500
ttaagaaacg gtgaattagt cattcatgaa aagggtttct actacatcta ttctcaaaaa	1560
tacttcagat tccaagaaga aattaaagaa aacacccaaa acgataagca aatggtacaa	1620
tacatctata agtacacaag ttatccagac cctatcttgt tgatgaagtc tgcaagaaac	1680
tcatgttggg ccaaggatgc cgaatacggg ttgtactcta tctatcaagg tgggtgtcttc	1740
gaattgaagg aaaacgacag aatcttctgt tcagtcacca acgaacattt gattgatatg	1800
gaccacgaag catccttttt cggtgccttt ttagtaggtg gaggcgggtg cagtggcgga	1860
ggaggctcag gcggagggtg cagtgtcaga gaaagaggtc cacaatatgt cgccgccac	1920
ataacaggta caagaggtag aagtaacaca ttaagttccc caaatagtaa gaatgaaaaa	1980
gctttgggta gaaagattaa ctcttgggaa tcttcaagat ccggtcattc atttttgtct	2040
aatttgcact taagaaacgg tgaattagtc attcatgaaa agggtttcta ctacatctat	2100

tctcaaacat acttcagatt ccaagaagaa attaaagaaa acaccaaaaa cgataagcaa 2160

atggtacaat acatctataa gtacacaagt tatccagacc ctatcttggt gatgaagtct 2220

gcaagaaact catgttggtc caaggatgcc gaatacgggt tgtactctat ctatcaaggt 2280

ggtgtcttcg aattgaagga aaacgacaga atcttcgttt cagtcaccaa cgaacatttg 2340

attgatattg accacgaagc atcctttttc ggtgcctttt tagtaggt 2388

<210> 52

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccgaggtg 180

acttggtgctg tctggagctg cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240

gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300

tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgcgaag tgcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720

tcgctaagct tgcgccggg tggaggaggc ggcagtgggt gaggtggatc tggcggagga 780

ggctctgtca gagaaagagg tccacaaaga gtcgccgcc acataacagg tacaagaggt 840

agaagtaaca cattaagttc cccaaatagt aagaatgaaa aagctttggg tagaaagatt 900

aactcttggg aatcttcaag atccggtcat tcatttttgt ctaatttgca cttagaagaaac 960

ggtgaattag tcattcatga aaagggtttc tactacatct attctcaaac atacttcaga 1020

ttccaagaag aaattaaaga aaacacaaaa aacgataagc aaatggtaca atacatctat 1080

aagtacacaa gttatccaga ccctatcttg ttgatgaagt ctgcaagaag ctcattgttg 1140
tccaaggatg ccgaatacgg tttgtactct atctatcaag gtgggtgtctt cgaattgaag 1200
gaaaacgaca gaatcttcgt ttcagtcacc aacgaacatt tgattgatat ggaccacgaa 1260
gcatcctttt tcggtgcctt tttagtaggt ggcggtggag gatcaggagg tggcggtagt 1320

ggtagcgagg gttcagtcag agaaagaggt ccacaaagag tcgccgccca cataacaggt 1380
acaagaggta gaagtaacac attaatgtcc ccaaatagta agaataaaaa agctttgggt 1440
agaaagatta actcttggga atcttcaaga tccggtcatt cttttttgtc taatttgcac 1500
ttaagaaacg gtgaattagt cattcatgaa aagggtttct actacatcta ttctcaaaca 1560
tacttcagat tccaagaaga aattaaagaa aacacaaaaa acgataagca aatggtacaa 1620
tacatctata agtacacaag ttatccagac cctatcttgt tgatgaagtc tgcaagaagc 1680
tcattgttgt ccaaggatgc cgaatacggg ttgtactcta tctatcaagg tgggtgtcttc 1740

gaattgaagg aaaacgacag aatcttcgtt tcagtcacca acgaacattt gattgatatg 1800
gaccacgaag catccttttt cggtgccttt ttagtaggtg gaggcggtgg cagtggcgga 1860
ggaggctcag gcggagggtg cagtgtcaga gaaagaggtc cacaaagagt cgccgccccac 1920
ataacaggta caagaggtag aagtaacaca ttaagtcccc caaatagtaa gaatgaaaaa 1980
gctttgggta gaaagattaa ctcttgggaa tcttcaagat ccggtcattc atttttgtct 2040
aatttgcact taagaaacgg tgaattagtc attcatgaaa agggtttcta ctacatctat 2100
tctcaaacat acttcagatt ccaagaagaa attaaagaaa acacaaaaaa cgataagcaa 2160

atggtacaat acatctataa gtacacaagt tatccagacc ctatcttgtt gatgaagtct 2220
gcaagaagct catgttggtc caaggatgcc gaatacgggt tgtactctat ctatcaaggt 2280
ggtgtcttcg aattgaagga aaacgacaga atcttcgttt cagtcaccaa cgaacatttg 2340
attgatatgg accacgaagc atcctttttc ggtgcctttt tagtaggt 2388

<210> 53
<211> 2388
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 53
atggcctggc ggctgtgggtg gctgtgtctc ctgctcctgt tgctttggcc tatgggtgtg 60

gctgataaga cacatacatg cccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
 gtgttttctt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccaggtg 180
 acttggtgctg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
 gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
 tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360
 aagtgcaaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420
 aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540
 gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600
 tcggacggtt ccttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660
 gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720
 tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga 780
 ggctctgtca gagaaagagg tccacaaaga gtcgccgcc acataacagg tacaggaggt 840
 agaagtaaca cattaagttc cccaaatagt aagaatgaaa aagctttggg tagaaagatt 900

aactcttggg aatcttcaag atccggtcat tcattttgt ctaatttgca ctaagaaac 960
 ggtgaattag tcattcatga aaagggtttc tactacatct attctcaaac atacttcaga 1020
 ttccaagaag aaattaaaga aaacacaaaa aacgataagc aaatgggtaca atacatctat 1080
 aagtacacaa gttatccaga ccctatcttg ttgatgaagt ctgcaagaaa ctcattgttg 1140
 tccaaggatg ccgaatacgg tttgtactct atctatcaag gtggtgtctt cgaattgaag 1200
 gaaaacgaca gaatcttctg ttcagtcacc aacgaacatt tgattgatat ggaccacgaa 1260
 gcatcctttt tcggtgcctt tttagtaggt ggcggtggag gatcaggagg tggcggtagt 1320

ggtggcggag gttcagtcag agaaagaggt ccacaaagag tcgccgccca cataacaggt 1380
 acaggaggta gaagtaacac attaatgtcc ccaaatagta agaataaaaa agctttgggt 1440
 agaaagatta actcttggga atcttcaaga tccggtcatt cttttttgtc taatttgac 1500
 ttaagaaacg gtgaattagt cattcatgaa aagggtttct actacatcta ttctcaaaaa 1560
 tacttcagat tccaagaaga aattaaaga aacacaaaa acgataagca aatggtacaa 1620
 tacatctata agtacacaag ttatccagac cctatctgt tgatgaagtc tgcaagaaac 1680
 tcatgttggg ccaaggatgc cgaatacggg ttgtactcta tctatcaagg tgggtgtctc 1740

gaattgaagg aaaacgacag aatcttcgtt tcagtcacca acgaacattt gattgatatg 1800
 gaccacgaag catccttttt cggtgccttt ttagtaggtg gaggcggtgg cagtggcgga 1860
 ggaggctcag gcggagggtg cagtgtcaga gaaagaggtc cacaagaggt cgccgccac 1920

ataacaggta caggaggtag aagtaacaca ttaagttccc caaatagtaa gaatgaaaaa 1980
 gctttgggta gaaagattaa ctcttgggaa tcttcaagat cgggtcattc atttttgtct 2040
 aatttgcact taagaaacgg tgaattagtc attcatgaaa agggtttcta ctacatctat 2100
 tctcaaacat acttcagatt ccaagaagaa attaaagaaa acaccaaaaa cgataagcaa 2160

 atggtacaat acatctataa gtacacaagt tatccagacc ctatcttggt gatgaagtct 2220
 gcaagaaact catgttggtc caaggatgcc gaatacgggt tgtactctat ctatcaaggt 2280
 ggtgtcttcg aattgaagga aaacgacaga atcttcgttt cagtcaccaa cgaacatttg 2340
 attgatattg accacgaagc atcctttttc ggtgcctttt tagtaggt 2388

 <210> 54
 <211> 2388
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 54
 atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

 gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
 gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccaggtg 180
 acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
 gatgggtg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
 tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360
 aagtgcacaa tgctgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420
 aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

 aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggt aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540
 gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600
 tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660
 gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgctgc ataaccacta cactcagaag 720
 tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggagtggtg gaggtggatc tggcggagga 780
 ggctctgtgc gtgaacgtg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
 cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgctggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggatcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
 ggcgaaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
 ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
 aaatggaccg actaccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtaa cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgatc gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtgcg tgaactgggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgcctgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatggaccga ctaccggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtaac 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg catcttctgt tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cgggtgcctt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaactgggtc cgcagatcgt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgggcggctc ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcatc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atggaccgac taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgcgtaaca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 55

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgccttggcc tatgggtgg	60
gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg	120
gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagggtg	180
acttggtctg tctgtggact cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta	240
gatgggggtg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg	300
tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat	360
aagtgcgaag tgcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc	420
aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc	480
aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta	540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac	600
tcggacgggt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag	660
gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag	720
tcgctaagct tctgcgccgg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga	780
ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagcgt gtgcagccc atattaccgg cacgggcggt	840
cgtcttaaca cgtgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc	900
aattcttggg aaagtagccg cagcggtcct tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat	960
ggcgaactgg tgatccagca aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctacttcgc	1020
ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac	1080
aatggaccg actaccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtaa cagctgctgg	1140
tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa	1200
gaaaacgac gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa	1260
gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct	1320
ggcggaggag gctctgtgcg tgaacgtggt ccgcagcgtg ttgcagccca tattaccggc	1380
acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc	1440
cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac	1500
ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc	1560
tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag	1620
tacatctaca aatggaccga ctaccggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtaac	1680

agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800

gatcacgaag cgagcttttt cggtgccctt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860

ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagcgtgt tgcagcccat 1920

attaccggca cgggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980

gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040

aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactgggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100

agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atggaccgac taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220

gcgcgtaaca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280

ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340

atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 56

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagggtg 180

acttgtgtcg tctgtggact cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240

gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300

tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgcgaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacgggt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720
 tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtggtg gaggtggatc tggcggagga 780
 ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagcgt gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
 cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggtcac tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
 ggcgaaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
 ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
 aaatggaccg actaccggga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgatc gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtggtgg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtcgc tgaacgtggt ccgcagcgtg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatggaccga ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cggtgtgttt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cggtgccttt ctggtgggcg gcgggggagg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagcgtgt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgtt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atggaccgac taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgctagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttctgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tggtgggc 2388

<210> 57

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatgggtgtg	60
gctgataaga cacatacatg cctccatgt cccgcaccgc agttgcttgg aggaccttcg	120
gtgtttcttt tcccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccaggtg	180
acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagttta ctggtatgta	240
gatgggtgg aggtacaca tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg	300
tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat	360
aagtgcaaag tgtcgaaca ggccctccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc	420
aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc	480
aagaaccagg tgcctttac gtgcttgggt aaaggattct acccttcgga catcgccgta	540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac	600
tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag	660
gggaacgtat tctcgtgtc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag	720
tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtgggt gaggtggatc tggcggagga	780
ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagcgg gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt	840
cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc	900
aattcttggg aaagtagccg cagcggtcct tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat	960
ggcgaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc	1020
ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac	1080
aaatacacca gctaccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg	1140
tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa	1200
gaaaacgac gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa	1260
gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct	1320
ggcggaggag gctctgtgcg tgaacgtggt ccgcagcggg ttgcagccca tattaccggc	1380
acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc	1440
cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac	1500

ctgcgtaatg gcgaactggg gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
agctgctggg ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg ctttttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
gatcacgaag cgagcttttt cgggtgccttt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860
ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagcgggt tgcagcccat 1920
attaccggca cgggcggctg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc tttctgagt 2040
aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactgggt atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccgggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
gcgcgtagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttaccaa tgaacatctg 2340
atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 58

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gtgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccagggtg 180
acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
gatgggggtg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360
aagtgcgaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420
aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600
tcggacggtt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660
gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgctgc ataaccacta cactcagaag 720
tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtggtg gaggtggatc tggcggagga 780
ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgctggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggtcac tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
ggcgaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
aaatacacca gctaccggga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg 1140
tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200
gaaaacgatc gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtggtgg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtcgc tgaacgtggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgctgggc 1440
cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
tactttcgt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
gatcacgaag cgagcttttt cgggtgccttt ctggtgggcg gcggggggcgg cagtgggtgga 1860
ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagatcgt tgcagcccat 1920
attaccggca cgggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
agccagacct actttcgtt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
gcgctgagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttaccaa tgaacatctg 2340

atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 59

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatgggtgtg 60

gctgataaga cacatacatg cctccatgt cccgcaccgc agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt tttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagagtg 180

acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagttta ctggtatgta 240

gatgggtgg aggtacaca tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300

tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgcaaag tgtcgaacaa ggccctccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgtc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720

tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga 780

ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgcggggt 840

cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggatcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960

ggcgaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020

ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080

aaatacacca gtiacccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtaa cagctgctgg 1140

tctaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200

gaaaacgac gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260

gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtgcg tgaacgtggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgcggggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgcctgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtaac 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cttttctgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cgggtgccttt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgctg gaacgtggtc ccgcagatcgt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgcggggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgcgtaaca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 60

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gtgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
 gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagggtg 180
 acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
 gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
 tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgc aaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacggtt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720

tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga 780

ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagcgg gtgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840

cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcgggtcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960

ggcgaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020

ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080

aaatacacca gctaccggga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtaa cagctgctgg 1140

tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200

gaaaacgacg gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260

gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtcgc tgaacgtggt ccgcagcggg ttgcagccca tattaccggc 1380

acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc 1440

cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcgggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500

ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560

tactttcgt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620

tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtaac 1680

agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cgggtgtgtt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cttttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800

gatcacgaag cgagcttttt cgggtgcctt ctggtggcg gcggggcgcg cagtgggtgga 1860

ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagcgggt tgcagcccat 1920

attaccggca cgggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980

gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc tttctgagt 2040

aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100

agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc tacccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220

gcgcgtaaca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280

ggtgtgtttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340

atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tggtagggc 2388

<210> 61

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

atggcctggc ggctgtggcg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg cctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccgaggtg 180

acttgtgtcg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240

gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300

tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgcaaag tgcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttggcg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720

tcgctaagct tgcgccggg tggaggaggc ggcagtggcg gaggtggatc tggcggagga 780

ggctctgtgc gtgaacgtg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cagcaggggt 840

cgctctaaca cgtgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggatcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960

ggcgaactgg tgatccacga aaaagggttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020

ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080

aaatacacca gctacccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtgtgtt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgata gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct 1320

 ggccggaggag gctctgtgcg tgaactggtt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgaggggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatacaccag ctaccggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca ttaccaggc cggtgtgttt 1740

 gaactgaaag aaaacgatcg cttttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cgggtgcctt ctggtgggcg gcgggggcgg cagtgggtga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgctg gaactggtc cgcagatcgt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgaggggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

 atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgcgtagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtgtgtttt aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

 <210> 62
 <211> 2388
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 62
 atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg cccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
 gtgttttctt tcccccgaa gccaaaagat acactgatga tttcacggac gcccaggtg 180
 acttggtgctg tcgtggacgt cagccacgag gacccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
 gatgggggtg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
 tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360
 aagtgcaaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420
 aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540
 gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600
 tcggacggtt ccttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660
 gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720
 tcgctaagct tgcgccggg tggaggaggc ggcagtgggtg gaggtggatc tggcggagga 780
 ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
 cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
 ggcgaaactg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
 ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
 aaatacacca gtiacccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtaa cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtatctt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgacg gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtggtgg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtgcg tgaacgtggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgggcggtc gcttaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatacaccg ctaccggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtaac 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cggtatcttt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cggtgccttt ctggtggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc gcgagatcgt tgcagcccat 1920

attaccggca cggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
gcgctgggcc gtaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
gcgctgaaca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
ggtatctttg aactgaaaga aaacgatcgc attttctgtg ctgttacaa tgaacatctg 2340
atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 63
<211> 2388
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 63

atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120
gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga ttccacggac gcccaggtg 180
acttggtgctg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240
gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300
tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360
aagtgcгааг tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420
aaggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgtgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600
tcggacggtt ctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660
gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgctgc ataaccacta cactcagaag 720
tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggagtggtg gaggtggatc tggcggagga 780
ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgctggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggatcat tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
 ggcgaaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
 ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
 aaatacacca gctacccgga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtatctt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgatc gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtgcg tgaactgggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgcctgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgtt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatacaccag ctacccggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cggatatctt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg catcttctgt tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cgggtgcctt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaactgggtc cgcagatcgt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgggcggctc ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgcgtagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtatctttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tgggtgggc 2388

<210> 64

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

atggcctggc ggctgtgggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatgggtggg	60
gctgataaga cacatacatg ccctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg	120
gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagggtg	180
acttggtctg tcgtggacgt cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta	240
gatgggggtg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg	300
tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat	360
aagtgcgaag tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc	420
aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc	480
aagaaccagg tgtcccttac gtgcttgggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta	540
gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac	600
tcggacgggt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag	660
gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag	720
tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggacagtggg gaggtggatc tggcggagga	780
ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagatc gttgcagccc atattaccgg cacgcgggggt	840
cgtcttaaca cgtgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc	900
aattcttggg aaagtagccg cagcggtcac tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat	960
ggcgaactgg tgatccagca aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctacttcgc	1020
ttccagggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac	1080
aaatacacca gctaccggga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg	1140
tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtatctt tgaactgaaa	1200
gaaaacgacg gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa	1260
gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtgggtg aggtggatct	1320
ggcggaggag gctctgtgcg tgaacgtggt ccgcagatcg ttgcagccca tattaccggc	1380
acgcggggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgcctgggc	1440
cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac	1500
ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc	1560
tactttcgct tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag	1620
tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc	1680

agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cggatctttt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800

gatcacgaag cgagcttttt cggtagccttt ctggtgggcg gcggggggcg cagtgggtgga 1860

ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc cgcagatcgt tgcagcccat 1920

attaccggca cgcggggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980

gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040

aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100

agccagacct actttcgctt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc tacccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220

gcgcgtagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280

ggtatctttg aactgaaaga aaacgatcgc attttcgtgt ctgttaccaa tgaacatctg 2340

atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tggtagggc 2388

<210> 65

<211> 2388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

atggcctggc ggctgtggtg gctgctgctc ctgctcctgt tgctttggcc tatggtgtgg 60

gctgataaga cacatacatg cctccatgt cccgcacccg agttgcttgg aggaccttcg 120

gtgtttcttt ttccccgaa gccaaaagat aactgatga tttcacggac gcccagggtg 180

acttgtgtcg tctgtggact cagccacgag gaccagaag tcaagtttaa ctggtatgta 240

gatggggtgg aggtacacaa tgcgaaaacg aaaccgagag aggagcagta caattcgacg 300

tatagggtgg tcagcgtgct gacggtgttg caccaggact ggctgaacgg gaaagagtat 360

aagtgcгааг tgtcgaacaa ggccctcccc gcacccatcg aaaagacgat atccaaagcc 420

aagggccaac cgcgcgagcc gcaagtgtac acgctgcctc cctcgcgaga agagatgacc 480

aagaaccagg tgtcccttac gtgcttggtg aaaggattct acccttcgga catcgccgta 540

gaatgggaaa gcaatgggca gccagagaac aattacaaaa ccacaccgcc tgtgctcgac 600

tcggacgggt cctttttctt gtattccaag ttgacagtgg acaagtcacg gtggcaacag 660

gggaacgtat tctcgtgttc cgtcatgcac gaagcgtgc ataaccacta cactcagaag 720
 tcgctaagct tgtcgccggg tggaggaggc ggcagtggtg gaggtggatc tggcggagga 780
 ggctctgtgc gtgaacgtgg tccgcagagg gttgcagccc atattaccgg cacgggcggt 840
 cgctctaaca cgctgagctc tccgaacagt aaaaatgaaa aagcgtggg ccgtaaaatc 900

aattcttggg aaagtagccg cagcggtcac tcttttctga gtaacctgca cctgcgtaat 960
 ggcgaactgg tgatccacga aaaaggtttc tactacatct acagccagac ctactttcgc 1020
 ttccaggaag aaatcaaaga aaacacgaaa aacgataaac agatggttca gtacatctac 1080
 aaatacacca gctaccggga cccgatcctg ctgatgaaat ctgcgcgtag cagctgctgg 1140
 tctaaagatg ccgaatacgg cctgtatagc atttaccagg gcggtatctt tgaactgaaa 1200
 gaaaacgatc gcattttcgt gtctgttacc aatgaacatc tgatcgatat ggatcacgaa 1260
 gcgagctttt tcggtgcctt tctggtgggc ggtggtggcg gcagtggtgg aggtggatct 1320

ggcggaggag gctctgtcgc tgaacgtggt ccgcagaggg ttgcagccca tattaccggc 1380
 acgggcggtc gctctaacac gctgagctct ccgaacagta aaaatgaaaa agcgtgggc 1440
 cgtaaaatca attcttggga aagtagccgc agcggtcatt cttttctgag taacctgcac 1500
 ctgcgtaatg gcgaactggt gatccacgaa aaaggtttct actacatcta cagccagacc 1560
 tactttcgt tccaggaaga aatcaaagaa aacacgaaaa acgataaaca gatggttcag 1620
 tacatctaca aatacaccag ctaccgggac ccgatcctgc tgatgaaatc tgcgcgtagc 1680
 agctgctggt ctaaagatgc cgaatacggc ctgtatagca tttaccaggg cggtatcttt 1740

gaactgaaag aaaacgatcg cattttcgtg tctgttacca atgaacatct gatcgatatg 1800
 gatcacgaag cgagcttttt cgggtgccttt ctggtgggcg gcgggggagg cagtgggtgga 1860
 ggtggatctg gcggaggagg ctctgtgcgt gaacgtggtc gcgagagggt tgcagcccat 1920
 attaccggca cgggcggtcg ctctaacacg ctgagctctc cgaacagtaa aaatgaaaaa 1980
 gcgctgggcc gtaaaatcaa ttcttgggaa agtagccgca gcggtcattc ttttctgagt 2040
 aacctgcacc tgcgtaatgg cgaactggtg atccacgaaa aaggtttcta ctacatctac 2100
 agccagacct actttcgtt ccaggaagaa atcaaagaaa acacgaaaaa cgataaacag 2160

atggttcagt acatctacaa atacaccagc taccggacc cgatcctgct gatgaaatct 2220
 gcgctagca gctgctggtc taaagatgcc gaatacggcc tgtatagcat ttaccagggc 2280
 ggtatctttg aactgaaaga aaacgatcgc attttctgt ctgttacaa tgaacatctg 2340
 atcgatatgg atcacgaagc gagctttttc ggtgcctttc tggtgggc 2388

<210> 66

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15
Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys

20 25 30
Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45
Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60
Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80
Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95
Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser

100 105 110
Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125
Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140
Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser

145 150 155 160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val

180 185 190
Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser

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

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

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

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

Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr

450

455

460

Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg

465

470

475

480

Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr

485

490

495

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

500

505

510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe

515

520

525

Gly Ala Phe Leu Val Gly

530

<210> 67

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1

5

10

15

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

20

25

30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35

40

45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50

55

60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65

70

75

80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85

90

95

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

100

105

110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165

170

175

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

180

185

190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser

195

200

205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp

210

215

220

Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp

275

280

285

Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
355 360 365

Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
370 375 380

Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
385 390 395 400

Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
405 410 415

Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
420 425 430

Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
435 440 445

Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
450 455 460

Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
465 470 475 480

Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
485 490 495

Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
500 505 510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly
530

<210> 68

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

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

180 185 190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
210 215 220

Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg

225 230 235 240
 Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser

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

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

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

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

Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
485 490 495

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

500 505 510
Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly
530

<210> 69

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val
180 185 190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
210 215 220

Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg
225 230 235 240

Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser
245 250 255

Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn
260 265 270

Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp
275 280 285

Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp
290 295 300

Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
305 310 315 320

Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
325 330 335

Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
355 360 365

Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly

370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400

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

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

 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530
 <210> 70
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 70
 Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys

20 25 30
 Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

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

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

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

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

Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp
 275 280 285
 Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp
 290 295 300
 Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
 305 310 315 320
 Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
 325 330 335
 Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
 340 345 350
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
 355 360 365
 Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly
 370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415
 Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
 420 425 430
 Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
 435 440 445
 Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
 450 455 460
 Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
 465 470 475 480
 Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495
 Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe

515	520	525									
Gly Ala Phe Leu Val Gly											
530											
<210> 71											
<211> 534											
<212> PRT											
<213> Artificial Sequence											
<220><221> source											
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic											
polypeptide"											
<400> 71											
Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr											
1 5 10 15											
Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys											
20 25 30											
Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His											
35 40 45											
Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His											
50 55 60											
Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln											
65 70 75 80											
Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr											
85 90 95											
Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser											
100 105 110											
Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser											
115 120 125											
Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe											
130 135 140											
Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser											
145 150 155 160											
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly											

165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val
 180 185 190

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

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

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

 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415

Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
420 425 430

Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
435 440 445

Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
450 455 460

Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
465 470 475 480

Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
485 490 495

Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
500 505 510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly
530

<210> 72

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu	Lys	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Ser	Gln	Thr	Tyr	Phe	Arg	Phe	Gln
65				70				75				80			
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Asn	Thr	Lys	Asn	Asp	Lys	Gln	Met	Val	Gln	Tyr
85				90				95							
Ile	Tyr	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Pro	Asp	Pro	Ile	Leu	Leu	Met	Lys	Ser
100				105				110							
Ala	Arg	Ser	Ser	Cys	Trp	Ser	Lys	Asp	Ala	Glu	Tyr	Gly	Leu	Tyr	Ser
115				120				125							
Ile	Tyr	Gln	Gly	Gly	Val	Phe	Glu	Leu	Lys	Glu	Asn	Asp	Arg	Ile	Phe
130				135				140							
Val	Ser	Val	Thr	Asn	Glu	His	Leu	Ile	Asp	Met	Asp	His	Glu	Ala	Ser
145				150				155				160			
Phe	Phe	Gly	Ala	Phe	Leu	Val	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
165				170				175							
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Gly	Pro	Gln	Arg	Val
180				185				190							
Ala	Ala	His	Ile	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Arg	Ser	Asn	Thr	Leu	Ser	Ser
195				200				205							
Pro	Asn	Ser	Lys	Asn	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp
210				215				220							
Glu	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Phe	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Leu	Arg
225				230				235				240			
Asn	Gly	Glu	Leu	Val	Ile	His	Glu	Lys	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Ser
245				250				255							
Gln	Thr	Tyr	Phe	Arg	Phe	Gln	Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Asn	Thr	Lys	Asn
260				265				270							
Asp	Lys	Gln	Met	Val	Gln	Tyr	Ile	Tyr	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Pro	Asp
275				280				285							
Pro	Ile	Leu	Leu	Met	Lys	Ser	Ala	Arg	Ser	Ser	Cys	Trp	Ser	Lys	Asp
290				295				300							
Ala	Glu	Tyr	Gly	Leu	Tyr	Ser	Ile	Tyr	Gln	Gly	Gly	Val	Phe	Glu	Leu

305 310 315 320
 Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
 325 330 335
 Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly

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

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

 465 470 475 480
 Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495
 Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 73

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val

180 185 190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
210 215 220

Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg
225 230 235 240

Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser
245 250 255

Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn
260 265 270

Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp
275 280 285

Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp
290 295 300

Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
305 310 315 320

Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
325 330 335

Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
355 360 365

Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly
370 375 380

Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
385 390 395 400

Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
405 410 415

Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
420 425 430

Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
435 440 445

Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr

450 455 460
 Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
 465 470 475 480
 Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495

Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 74

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

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

65 70 75 80
 Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr
 85 90 95
 Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser

100	105	110	
Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser			
115	120	125	
Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe			
130	135	140	
Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser			
145	150	155	160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
165	170	175	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val			
180	185	190	
Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser			
195	200	205	
Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp			
210	215	220	
Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg			
225	230	235	240
Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser			
245	250	255	
Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn			
260	265	270	
Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp			
275	280	285	
Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp			
290	295	300	
Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu			
305	310	315	320
Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile			
325	330	335	
Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly			
340	345	350	

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
 355 360 365
 Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
 370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu

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

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

 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530
 <210> 75
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 75

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

245 250 255
 Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn
 260 265 270
 Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp
 275 280 285

 Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp
 290 295 300
 Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
 305 310 315 320
 Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
 325 330 335
 Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
 340 345 350

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
 355 360 365
 Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly
 370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415

 Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
 420 425 430
 Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
 435 440 445
 Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
 450 455 460
 Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
 465 470 475 480

 Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495

Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
500 505 510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly
530

<210> 76

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val
180 185 190
Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
210 215 220
Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg
225 230 235 240
Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser
245 250 255
Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn
260 265 270
Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp
275 280 285
Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp
290 295 300
Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
305 310 315 320
Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
325 330 335
Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
340 345 350
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
355 360 365
Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
370 375 380
Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu

385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415
 Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
 420 425 430
 Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu

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

 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530
 <210> 77
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 77
 Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 1 5 10 15

 Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
 20 25 30
 Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45
 Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
 50 55 60
 Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
 65 70 75 80

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

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

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

 Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp
 275 280 285

Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp
290 295 300

Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu
305 310 315 320

Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
325 330 335

Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
355 360 365

Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
370 375 380

Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
385 390 395 400

Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
405 410 415

Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
420 425 430

Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
435 440 445

Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
450 455 460

Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
465 470 475 480

Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
485 490 495

Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
500 505 510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly

530

<210> 78

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val

180 185 190
 Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
 210 215 220
 Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg

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

 290 295 300
 Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu
 305 310 315 320
 Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
 325 330 335
 Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly
 340 345 350
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg

 355 360 365
 Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly
 370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415
 Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys

 420 425 430

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

485 490 495
 Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 79

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 79

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

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 80

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val

180 185 190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp

210 215 220

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

465 470 475 480
 Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495
 Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 81

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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

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

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115	120	125	
Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe			
130	135	140	
Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser			
145	150	155	160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
165	170	175	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val			
180	185	190	
Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser			
195	200	205	
Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp			
210	215	220	
Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg			
225	230	235	240
Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser			
245	250	255	
Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn			
260	265	270	
Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp			
275	280	285	
Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp			
290	295	300	
Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu			
305	310	315	320
Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile			
325	330	335	
Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly			
340	345	350	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg			
355	360	365	

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

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

 Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530
 <210> 82
 <211> 168
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 82
 Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 83

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
 145 150 155 160
 Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 165

<210> 84

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys

20 25 30
 Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
 35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95
Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

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

145 150 155 160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 85

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

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

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

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 165

<210> 86

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

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

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr
85 90 95
Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110
Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125
Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140
Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160
Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
165

<210> 87

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

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

Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
165

<210> 88

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

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

<210> 89

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 89

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

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

115 120 125
 Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
 130 135 140
 Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
 145 150 155 160
 Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 90

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

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

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

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 91

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1

5

10

15

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

20

25

30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35

40

45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50

55

60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65

70

75

80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85

90

95

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

100

105

110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115

120

125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 92

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 93

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 94

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 95

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 96

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

```

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

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

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

```

<210> 97

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 97

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Ser Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 98

<211> 1015

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Val Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45
Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

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

85 90 95
Ser Ala Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

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

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

465 470 475 480
 Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
 485 490 495
 Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
 500 505 510
 Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

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

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

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

 705 710 715 720

Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
 725 730 735
 Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys
 740 745 750
 Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro
 755 760 765
 Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys
 770 775 780
 Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu
 785 790 795 800
 Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 805 810 815
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 820 825 830
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 835 840 845
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
 850 855 860
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 865 870 875 880
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 885 890 895
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 900 905 910
 Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 915 920 925
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 930 935 940
 Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 945 950 955 960
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile

965 970 975
 Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 980 985 990
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 995 1000 1005
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 1010 1015
 <210> 99
 <211> 995
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide"
 <400> 99
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Phe
 50 55 60

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

 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130	135	140	
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
145	150	155	160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
	165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
	180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
	195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
	210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
	340	345	350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
	355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
	370	375	380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Val Arg Glu
450 455 460
Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg
465 470 475 480
Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly
485 490 495
Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu
500 505 510
Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly
515 520 525
Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile
530 535 540
Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys
545 550 555 560
Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn
565 570 575
Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln
580 585 590
Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val
595 600 605
Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly
610 615 620
Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

625				630				635				640			
Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Gly	Pro	Gln	Arg	Val	Ala	Ala	His
				645				650				655			
Ile	Thr	Gly	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Asn	Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Asn	Ser
				660				665				670			
Lys	Asn	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp	Glu	Ser	Ser
				675				680				685			
Arg	Ser	Gly	His	Ser	Phe	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Leu	Arg	Asn	Gly	Glu
690				695				700							
Leu	Val	Ile	His	Glu	Lys	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Ser	Gln	Thr	Tyr
705				710				715				720			
Phe	Arg	Phe	Gln	Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Asn	Thr	Lys	Asn	Asp	Lys	Gln
				725				730				735			
Met	Val	Gln	Tyr	Ile	Tyr	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Pro	Asp	Pro	Ile	Leu
				740				745				750			
Leu	Met	Lys	Ser	Ala	Arg	Asn	Ser	Cys	Trp	Ser	Lys	Asp	Ala	Glu	Tyr
755				760				765							
Gly	Leu	Tyr	Ser	Ile	Tyr	Gln	Gly	Gly	Ile	Phe	Glu	Leu	Lys	Glu	Asn
770				775				780							
Asp	Arg	Ile	Phe	Val	Ser	Val	Thr	Asn	Glu	His	Leu	Ile	Asp	Met	Asp
785				790				795				800			
His	Glu	Ala	Ser	Phe	Phe	Gly	Ala	Phe	Leu	Val	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
				805				810				815			
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Gly
820				825				830							
Pro	Gln	Arg	Val	Ala	Ala	His	Ile	Thr	Gly	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Asn
835				840				845							
Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Asn	Ser	Lys	Asn	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys
850				855				860							
Ile	Asn	Ser	Trp	Glu	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Phe	Leu	Ser	Asn
865				870				875				880			

Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr
885 890 895

Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu
900 905 910

Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr
915 920 925

Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys
930 935 940

Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly
945 950 955 960

Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn
965 970 975

Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe
980 985 990

Leu Val Gly
995

<210> 100

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

275 280 285

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

290 295 300

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe

305 310 315 320
 Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln

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

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

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

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

Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu
 565 570 575
 Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 595 600 605
 Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg
 610 615 620
 Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala
 625 630 635 640
 Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser
 645 650 655
 Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu
 660 665 670
 Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu
 675 680 685
 Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
 690 695 700
 Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala
 705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750
 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775

<210> 101

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

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

 Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser
 435 440 445
 Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser
 450 455 460

Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu
465 470 475 480
Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr
485 490 495

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

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

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

Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile
690 695 700
Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala

705 710 715 720
 Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile
 725 730 735
 Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val
 740 745 750

 Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe
 755 760 765
 Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
 770 775
 <210> 102
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 102
 Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys

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

 85 90 95
 Ile Tyr Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
 100 105 110
 Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125
 Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
 130 135 140
 Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser

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

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

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

 340 345 350
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg
 355 360 365

Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly
 370 375 380
 Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe
 405 410 415
 Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys
 420 425 430
 Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu
 435 440 445
 Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr
 450 455 460
 Lys Trp Thr Asp Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg
 465 470 475 480
 Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr
 485 490 495
 Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510
 Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe
 515 520 525
 Gly Ala Phe Leu Val Gly
 530

<210> 103

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
 1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
130 135 140

Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val
180 185 190

Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Gly Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
210 215 220

Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg
225 230 235 240

Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser
245 250 255

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

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

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

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

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

 Gln Gly Gly Val Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser
 500 505 510

Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe

515 520 525

Gly Ala Phe Leu Val Gly

530

<210> 104

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 105

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Ile Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His

35 40 45

Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His

50 55 60

Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln

65 70 75 80

Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

165

<210> 106
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 106
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 107
 <211>
 > 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 6xHis tag"
 <400> 107
 His His His His His His
 1 5
 <210> 108
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 108
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 109
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 109

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10