(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월18일
(11) 등록번호 10-2590672
(24) 등록일자 2023년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/25 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/25 (2013.01)
A61K 39/0011 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2019-7024623
(22) 출원일자(국제) 2018년01월24일
심사청구일자 2020년12월21일
(85) 번역문제출일자 2019년08월22일
(65) 공개번호 10-2019-0111081
(43) 공개일자 2019년10월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/014942
(87) 국제공개번호 WO 2018/140427
국제공개일자 2018년08월02일
(30) 우선권주장
62/450,506 2017년01월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016196344 A1
WO2015138435 A1
US20160177284 A1

(73) 특허권자
몰레큘러 템플레이츠, 인코퍼레이션.
미국, 텍사스 78729, 오스틴, 슈트 100, 앰버글렌 블러바드 9301
(72) 발명자
포마, 에릭
미국, 뉴욕 10014, 뉴욕, 크리스토퍼 스트리트 165
윌렛, 에린
미국, 텍사스 78681, 라운드 록, 모킹버드 드라이브 2230
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최덕규

전체 청구항 수 : 총 30 항 심사관 : 최승희

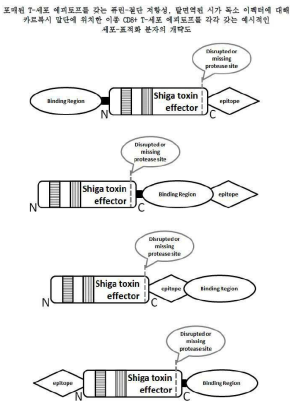
(54) 발명의 명칭 **탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 및 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 세포-표적화 분자**

(57) 요 약

본 발명은 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적 세포의 MHC 클래스 I 경로에 실질적으로 어느 CD8+ T-세포 에피토프를 세포외 공간으로부터 전달하는데 사용될 수 있으며, 이는 악성 세포 및/또는 비면역 세포일 수 있다.

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



표적 세포는 MHC I 분자와 복합된 전달된 CD8+ T-세포 에피토프를 세포 표면에 표시할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 유익한 면역 반응의 자극뿐만 아니라 현저한 염색을 포함하는 세포 유형의 혼합물 내에서 특이적 세포 유형의 표적화 표시 및/또는 사멸을 포함하는 용도를 갖는다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염을 비롯한 다양한 질병, 장애 및 질환의 치료에 사용된다.

(52) CPC특허분류
A61K 39/12 (2013.01)
A61K 47/6829 (2017.08)
A61K 47/6851 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/572 (2013.01)
A61K 2039/6037 (2013.01)
A61K 2039/6056 (2013.01)
C07K 2319/33 (2013.01)
C07K 2319/55 (2013.01)

(72) 발명자
라자고팔란, 생기타
미국, 텍사스 78665, 라운드 록, 웨스트매도우 트레일 1524
로빈슨, 가렛 리
미국, 텍사스 78729, #913, 어스틴, 앤더슨 밀 로드 8601
브리스키, 브리지떼
미국, 텍사스 78702, 어스틴, 굿윈 애비뉴 3307
김, 야손
미국, 텍사스 78759, 오스틴, 야펀 드라이브 7908

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포-표적화 분자로서,

i) SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 251에 대해 적어도 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드;

ii) 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 이종성이고(heterologous), 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합하는 결합 영역; 및

iii) 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단(carboxy terminus)에 대해 카르복시-말단(carboxy-terminal)으로 위치하고, 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 삽입되거나 포매되지 않은 이종의(heterologous) CD8+ T-세포 에피토프 화물(cargo);

을 포함하고,

상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 SEQ ID NO:1에서 아미노산 치환체 S45I, V54I, R55L, I57F, P59F, E60T, E61L, G110A, R188A, C242S, R248A 및 R251A를 포함하고; 그리고

상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 SEQ ID NO:1의 위치 75에 상응하는 아미노산 잔기에 아스파라긴, SEQ ID NO:1의 위치 77에 상응하는 아미노산 잔기에 티로신, SEQ ID NO:1의 위치 114에 상응하는 아미노산 잔기에 티로신, SEQ ID NO:1의 위치 167에 상응하는 아미노산 잔기에 글루타메이트, SEQ ID NO:1의 위치 170에 상응하는 아미노산 잔기에 아르기닌, SEQ ID NO:1의 위치 176에 상응하는 아미노산 잔기에 아르기닌, 및 SEQ ID NO:1의 위치 203에 상응하는 아미노산 잔기에 트립토판을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물이 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 또는 상기 결합 영역에 융합되는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 세포-표적화 분자가 상기 결합 영역, 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 상기 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 포함하는 단쇄(single-chain) 폴리펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 결합 영역이 둘 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 상기 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물이 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 상기 둘 이상의 폴리펩타이드 사슬 중 하나를 포함하는 폴리펩타이드에 융합되는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 하기로부터 선택된 폴리펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자:

단일 도메인 항체 단편, 단쇄 가변 단편, 항체 가변 단편, 상보성 결정 영역 3 단편, 제한된 FR3-CDR3-FR4 폴리

펩타이드, Fd 단편, 항체-결합 단편, 아르마딜로 반복 폴리펩타이드, 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴 III형 도메인, 테나신 III형 도메인, 안키린 반복 모티프 도메인, 지단백질-수용체-유래 A-도메인, 리포칼린, 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 단백질-A-유래 Z 도메인, 감마-B 결정-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인, Sac7d-유래 폴리펩타이드, Fyn-유래 SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 및 세포외 표적 생체분자 결합을 유지하는 전술한 어느 유전적으로 조작된 대응물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 면역글로불린 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 자율 V_H 도메인, 단일-도메인 항체 단편(sdAb), 낙타과 V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편으로부터 유래된 중쇄 항체 도메인, 연골 어류로부터 유래된 중쇄 항체 도메인, 면역글로불린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변(scFv) 단편, 나노바디, 이중체, 삼중체, 사중체, 항체 가변 도메인(Fv) 단편, **치환 Fv(permutated Fv)(pFv)**, 단쇄 Fv-C_H3 미니바디, 이량체 C_H2 도메인 단편(C_H2D), Fc 항원 결합 도메인(Fcab), 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, scFv-Fc 융합체, **원-암(one-arm) 단쇄 Fab 구성체**, 이황화-안정화 항체 가변(Fv) 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 이황화-안정화 항원-결합(Fab) 단편, 이가(bivalent) 나노바디, 이가 F(ab')2 단편(Fab 이량체), 이중특이적 나노바디, 이가(bivalent) 미니바디, 이중특이적 탠덤 scFv 단편, 이중특이적 탠덤 V_HH 단편, 이중특이적 미니바디, 또는 **원-암(one arm) 단쇄 Fab 이종이량체 이중특이적 구성체**를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 하기의 세포외 표적 생체 분자에 결합하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자:

CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원, 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린/CD105, 섬유아세포 활성화 단백질, 루이스-Y, CD19, CD21, CS1/SLAMF7, CD33, CD52, CD133, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단 수용체, 탄산 탈수효소 IX, 엽산 결합 단백질, 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 루이스-Y2, VEGFR, Alpha V beta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, 테나신, CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRIP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기세포 항원, 인간 아스파르틸(아스파라기닐) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, 티로시나제 연관(associated) 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원, CD38, CD15, CD23, CD45, CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, mrp-14, NKG2D, PD-L1, 시글렉(Siglec)-8, 시글렉-10, CD49d, CD13, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자, MHC 클래스 II 분자, CD284, CD107/Mac3, CD195, HLA-DR, CD16/32, CD282, CD11c, 또는 전술한 어느 하나의 면역원성 단편.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 결합 영역이 PD-L1의 세포외 부분에 결합하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 삽입되거나 포매되지 않은 2, 3, 4, 또는 그 이상의 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 2, 3, 4, 또는 그 이상의 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물이 상기 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단(carboxy terminus)에 대해 카르복시-말단(carboxy-terminal)으로 위치하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 12

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 246, 247, 248, 249, 250, 및 251로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 링커 펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 SEQ ID NO: 39-245 중에서 선택된 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 14

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 389-404, 407, 420-421, 425-429, 459-473, 및 656 중 어느 하나의 폴리펩타이드; 또는 아미노 말단 메티오닌 잔기를 더 포함하는 SEQ ID NO: 389-404, 407, 및 656 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함하거나 그 폴리펩타이드로만 이루어지는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 이종의 CD8+ T-세포 에피토프 화물이 SEQ ID NO: 19-27 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 16

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 형태인 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 17

제1항의 세포-표적화 분자를 인코딩하는 것을 특징으로 하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 18

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항의 세포-표적화 분자를 인코딩하는 것을 특징으로 하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 19

제17항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 발현 벡터.

청구항 20

제18항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 발현 벡터.

청구항 21

제17항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 22

제18항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 23

제19항의 발현 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 24

제20항의 발현 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 25

환자의 암, 종양, 또는 성장 이상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제1항의 세포-표적화 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 암이 골암, 유방암, 중추/말초 신경계 암, 소화기암, 생식세포암, 선암, 두경부암, 혈액암, 신장-요로 암, 간암, 폐/흉막암, 전립선암, 육종, 피부암 및 자궁암으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

환자의 암, 종양, 또는 성장 이상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제2항 내지 제16항 중 어느 하나의 세포-표적화 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 암이 골암, 유방암, 중추/말초 신경계 암, 소화기암, 생식세포암, 선암, 두경부암, 혈액암, 신장-요로 암, 간암, 폐/흉막암, 전립선암, 육종, 피부암 및 자궁암으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] [1] 본 발명은 각각 (1) 세포-표적화를 위한 결합 영역, (2) 하위세포 전달(subcellular delivery)을 위한 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 및 (3) 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 하나 이상의 이종(heterologous) CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 세포-표적화 분자들에 관한 것으로, 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 예를 들어 악성 세포와 같은 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다. 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 성분들은 야생형 시가 독소 서열에 대해 상대적으로 다음을 제공하는 돌연변이의 조합을 포함한다: (1) 탈면역화(de-immunization), (2) 프로테아제 민감성 감소, 및/또는 (3) 포매된(embedded) T-세포 에피토프(들). 여기서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 하나 이상의 시가 독소 기능, 예를 들어 세포 내재화 촉진, 세포내 라우팅 지시, 및/또는 강력한 세포독성(potent cytotoxicity)과 같은 것을 보유한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는데, 여기에서 이종 CD8+ T-세포 에피토프는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자들은 척삭동물(chordate)에 투여하기에 유용한데, 예를 들어 (1) 투여된 분자로부터의 특정한 면역반응을 감소 또는 제거하는 것, (2) 투여된 분자들로부터의 비특이적 독성(non-specific toxicity)을 감소 또는 제거하는 것, (3) 표적 세포를 체내에서 특이적으로 사멸시키는 것, 그리고/또는 (4) 표적 세포-유형으로 척삭동물의 CD8+ T-세포(들)의 세포간 결합(engagement)을 촉진하는 것을 통해서와 같이, 표적 세포, 표적 세포-유형을 포함하는 종양 덩어리

(tumor mass), 및/또는 표적 세포-유형을 포함하는 조직 유전자 좌(locus)를 표적화하기 위하여 유익한 면역반응(들)을 표적화하는 것이 바람직할 때와 같은 경우이다. 본 발명의 세포-표적화 분자들은 예를 들어 다음과 같은 많은 용도들을 가진다: 특정 CD8+ T-세포 에피토프의 세포외 위치로부터 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로 전달; MHC 클래스 I 전시(display) CD8+ T-세포 에피토프로 표적 세포의 세포-표면 표지(labeling); 다른 세포들의 존재하에 특정 세포-유형들의 선택적 사멸; 유익한 체내 면역 반응의 자극; 체내 해로운 면역 반응들의 억제; 기억 면역 세포(memory immune cell)들의 생성, 및 암, 종양, 기타 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염 등과 같은 다양한 질환, 장애, 및 상태의 진단 및 치료.

배 경 기 술

[0002] [2] 다음은 여기에 기술된 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 여기에 제공된 정보가 선행 기술이거나 현재 설명되거나 청구된 발명과 관련이 있거나 본 명세서에서 구체적으로 또는 암시적으로 참조된 모든 출판물이나 어떤 문서가 선행기술임을 인정하는 것도 아니다.

[0003] [3] 암을 치료하기 위해 면역 체계의 힘을 이용하는 개념은 100년이 넘었다(Wiemann B, Starnes C, *Pharmacol Ther* 64: 529-64 (1994)). 예를 들어, 윌리엄 콜리(William Coley)는 암에 대한 면역 방어를 향상시키기 위해 비활성화된 감염원(infectious agent)에 대한 환자의 반응을 사용했다. 감염과 같은 면역 반응을 유발시키는 것으로 환자의 면역 체계가 자극을 받고 암세포의 면역 감시가 개선되어 종종 질병 완화에 이르게 되었다. 표적 치료(targeted therapeutics)를 사용하고, 예를 들어 적응 면역 체계(adaptive immune system)의 절묘한 특이성을 통해 국소 영역에 대한 면역 반응을 제한하거나 집중시킴으로써 이 개념을 개선하는 것이 가능할 수 있다. 표적 치료는 다양한 유익한 면역 반응을 국소적으로 활성화하고 환자에게서 암세포들에 의해 이미 전시된 어떤 것보다 더욱 면역원성인 에피토프를 사용하여 암세포들을 이질적인 것으로 특이적으로 마킹(mark)하기 위하여 환자에 있어서 고도로 면역원성인 외래의(foreign) 에피토프(예: 감염체)를 수용하기 위해 환자에게서 암세포 및/또는 암조직 유전자 좌들을 표적화하는데 사용될 수 있다. 또한, 많은 수의 표적화된 암세포에 대한 감염 상태의 모방을 유도함으로써, 환자의 면역 체계는 예를 들어 광역 면역감시(global immunosurveillance) 및 면역세포 활성의 증가를 포함하여 전신적으로(systemically) 자극될 수 있지만, 면역 체계의 절묘한 특이성(exquisite specificity)은 특정 조직 위치, 세포-유형(들), 또는 심지어 단일 외래 에피토프(들)에 대한 면역 반응을 제한하거나 집중시킬 수 있다. 이 접근법은 특정 조직 및 세포에 국소화된 방식으로(예: 입양(adoptive) 키메라 항체 수용체 조작 T 세포(CAR-T) 및 종양 표적화 단일클론(monoclonal) 항체 치료) 유익한 면역 반응에 초점을 맞추면서 체계적으로(콜리 독소, 사이토카인 치료, 면역 체크포인트 억제제 및 암 백신으로 보이는 바와 같이) 일반적으로 면역 체계를 활성화시킬 수 있다.

[0004] [4] MHC 클래스 I 시스템은 세포내 항원의 에피토프 제시를 제공함으로써 면역 체계에서 필수적인 역할을 한다(*Cellular and Molecular Immunology* (Abbas A, ed., Saunders, 8th ed., 2014)). 이 과정은 척삭동물에서 주로 세포내 병원체뿐 아니라 암세포와 같은 세포내 항원을 발현하는 악성 세포들에 대하여 보호하기 위해 진화하는 시스템인 적응 면역 체계의 중요한 한 부분으로 생각된다. 예를 들어, 세포내 병원체를 수반하는 인간 감염은 MHC 클래스 I 및 클래스 II 시스템의 조합된 작용에 의해서만 극복 될 수 있다(Chiu C, Openshaw P, Nat Immunol 16: 18-26 (2015)). MHC 클래스 I 시스템의 기여는 세포내 항원의 식별에 기초하여 악성 세포를 확인하고 사멸시키는 것이다.

[0005] [5] MHC 클래스 I 시스템은 세포내(또는 내인성) 항원을 나타내기 위해 어느 유핵 세포(nucleated cell)에서 기능을 하는데, MHC 클래스 II 경로는 전문 항원-제시 세포(APC)에서 세포외(또는 외인성) 항원을 제시하기 위해 기능한다(Neefjes J et al., *Nat Rev Immunol* 11: 823-36 (2011)). MHC 클래스 I 시스템에 의해 인식되는 세포내(intracellular) 또는 "내인성(endogenous)" 에피토프는 전형적으로 세포의 소포체(ER)의 시토졸(cytosol) 또는 루멘(lumen)에서 마주치는 분자의 단편이며, 전형적으로 이들 분자는 시토졸에서 프로테아좀 및/또는 다른 프로테아제(들)에 의해 단백질 가수 분해로 처리된다. ER에 존재할 때, 이들 내인성 에피토프는 MHC 클래스 I 분자 상에 적재되고 펩타이드-MHC 클래스 I 분자 복합체(pMHC I)로서 세포 표면 상에 제시된다. 대조적으로, MHC 클래스 II 시스템은 특유의 세포에서만 기능하여, 예를 들어 후기 엔도솜(late endosomes), 리소좀, 포식소체(phagosome), 포식용해소체(phagolysosome)와 같은 특정한 엔도솜 구획(endosomal compartment)에서만 처리되고, 내포성 세포소기관(endocytotic organelle)에 머무는 세포내 병원체를 포함하여 세포외적으로 마주치는 분자들로부터 유래된 외인성 에피토프를 인식한다.

[0006] [6] 척삭동물에서 유핵 세포에 의해 MHC 클래스 I과 복합체를 이루는 특정 에피토프-펩타이드의 제시는 세포내 병원체, 종양 및 암에 대한 면역 반응을 자극하고 유지하는데 중요한 역할을한다. CD8+ T-세포에 의한 특정 에

피토프 -MHC 클래스 I 복합체를 제시하는 세포의 세포간 CD8+ T 임파구(T-세포) 결합은 제시 세포의 거부, 즉 하나 이상의 세포독성 T 임파구(CTL)의 세포독성 활성으로 인한 제시 세포의 죽음을 초래할 수 있는 보호 면역 반응(protective immune response)을 개시한다. 이 세포간 결합의 특이성은 여러 요인에 의해 결정된다. CD8+ T-세포는 그들의 CDR을 통해 다른 세포의 표면상의 pMHC I을 인식한다. CD8+ T-세포는 서로 다른 동종 pMHC I에 대해 상이한 결합 특이성을 갖는 상이한 T-세포 수용체(TCR)를 발현한다. CD8+ T-세포 특이성은 각각의 개별 T-세포의 특정 TCR 및 제시된 에피토프 -MHC 복합체에 대한 그 TCR의 결합 친화도뿐만 아니라 제시 세포에 대한 전체 TCR 결합 점유도에도 의존한다. 또한, 적어도 두 가지 방법으로 세포간 CD8+ T-세포 인식에 영향을 미치는 MHC 클래스 I 분자의 다양한 변종이 있는데, 적재되고 전시된 펩타이드(즉, pMHC I 레퍼토리)의 특이성에 영향을 미치는 것에 의하는 방법과 에피토프 인식에 관련된TCR 및 pMHC 사이의 접촉 영역에 영향을 미치는 것에 하는 방법이다.

[0007] [7] MHC 클래스 I 분자와 복합체를 이루는 특정 에피토프의 제시는 제시 세포를

[0008] 용해(lysis), 유도된 세포자멸사(apoptosis) 및/또는 괴사(necrosis)에 의해 표적화된 사멸에 대해 민감화할 수 있다. pMHC I-제시 세포의 CTL 사멸은 세포독성 과립(cytotoxic granule)을 통해 제시 세포내로의 퍼포린(perforin) 및/또는 그랜자임(granzyme)의 전달에 의해 매개되는 세포독성 활성을 통해 주로 일어난다(Russell J, Ley T, *Annu Rev Immunol* 20: 323-70 (2002); Cullen S, Martin S, *Cell Death Diff* 15: 251-62 (2008)). 다른 CTL-매개 표적 세포 사멸 메커니즘은 예를 들어, FasL/Fas 및 TRAIL/TRAIL-DR 신호전달(signaling)과 같은 TNF 신호전달을 통해 제시 세포에서 세포자멸사를 유도하는 것을 포함한다(Topham D et al., *J Immunol* 159: 5197-200 (1997); Ishikawa E et al., *J Virol* 79: 7658-63 (2005); Brincks E et al., *J Immunol* 181: 4918-25 (2008); Cullen S, Martin S, *Cell Death Diff* 15: 251-62 (2008)). 또한, 활성화된 CTL은 다른 근위 세포들에 의해 제시되는 펩타이드-MHC 클래스 I 복합 레퍼토리에 관계없이 인식된 pMHC I-제시 세포에 근접한 다른 세포를 무차별적으로 죽일 수 있다(Wiedemann A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10985-90 (2006)). 또한, 활성화된 CTL은 면역-자극성 사이토카인, 인터류킨 및 기타 분자를 방출하여 미세 환경의 면역 활성화에 영향을 줄 수 있다.

[0009] [8] 이 MHC 클래스 I 및 CTL 면역 감시 시스템은 특정 세포 유형을 거부하고 및 특이적으로 사멸하도록 대상자의 적응면역 체계를 유도하기 위해 특정 치료법에 의해 활용될 수 있는 것으로 고려될 수 있다. 특히, MHC 클래스 I 제시 경로는 면역 세포에 의해 특이적으로 표적화된 세포의 증가된 면역 검출(immuno-detection) 및 사멸을 포함하여 원하는 면역 반응을 유도하기 위해 특정 표적화된 세포가 세포 표면상의 특정 에피토프를 강제적으로 나타내도록 다양한 치료 분자(therapeutic molecule)에 의해 이용될 수 있다. 악성 세포(예: 종양 또는 감염된 세포)가 자신의 파괴를 신호하기 위해, 또는 어쩌면 전체적으로 면역 체계의 보다 광범위하게 확산된 자극을 유도하기 위한 제시를 위해 CD8+ T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 경로에 특이적으로 전달하는 치료 분자가 설계될 수 있다. 또한, 표적 세포에서 MHC 제시 활성을 자극하거나 증가시키는 치료 분자가 설계될 수 있다.

[0010] [9] 외부적으로 투여될 때 선택된 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프를 전달할 수 있는 세포-표적화 분자를 갖는 것이 바람직할 것이며, 여기서 에피토프는 예를 들어 일반적인 감염체와 같은 다양한 에피토프로부터 선택 될 수 있으며, 표적 세포는 악성 및/또는 감염된 세포와 같은, 특히 수지상 세포와 같은 전문적인 APC 이외의 세포와 같은 다양한 세포로부터 선택될 수 있다. 건강한 세포보다 악성 세포를 우선적으로 표적으로 삼는 그러한 세포 표적화 분자는 예를 들어 감염된, 또는 신생(neoplastic), 또는 다른 악성 세포와 같은 표적 세포들에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위한 CD8+ T-세포 에피토프의 체내 전달을 위해 척삭동물에 투여될 수 있다. 또한, 특정 상황에서 비면역 체계 기반 메커니즘을 통해 또한 직접적으로 표적 세포를 사멸하는 그러한 세포-표적화 분자를 가지는 것이 바람직할 수 있다. 또한 척삭동물에 투여한 후 또한 낮은 항원성, 낮은 면역원성, 높은 안정성 및/또는 낮은 비특이적 독성 또한 보이는 그러한 세포-표적화 분자를 가지는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0011] [10] 본 발명은 세포-표적화 분자 및 그 조성물의 다양한 구체예들을 제공하는데, 각 세포-표적화 분자는 1) 시가 독소군의 적어도 하나의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유래된 적어도 하나의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 2) 적어도 하나의 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 적어도 하나의 결합 영역, 및 3) 적어도 하나의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드;를 포함하고, 각 세포-표적화 분자는 세포외 위치로부터 적어도 하나의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 세포의 MHC 클래스 I 경로에 전달할 수 있다. 본 발명의 각 세포-표적화 분자에 대해 적어도 하나의 결합 영역은 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 이종성이다.

본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (i) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 가지고, (ii) 적어도 하나의 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역의 붕괴(disruption)을 포함하고, 그리고 (iii) A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단(furin-cleavage) 모티프를 포함한다. 본 발명의 각 세포-표적화 분자에 대해, 적어도 하나의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물(cargo)은 (i) 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 이종성이고, 그리고 (ii) 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에서 포매되거나 삽입되지 않았다(본 발명의 세포-표적화 분자의 예시적인 구체예들을 설명하는 사례로서 도 1 참조).

[0012] [11] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 세포-표적화 분자를 세포에 투여시 (i) 상기 세포에 의한 세포-표적화 분자의 내재화, 및 (ii) 상기 세포가 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자와 복합된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 제시하는 것을 초래한다.

[0013] [12] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 있어서, 세포-표적화 분자를 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 결합된 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 투여할 때, 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자와 복합된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 발현하게 된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 면역세포(들)의 존재하에 세포를 갖거나 배치하는 것은 트랜스(trans)에서의 면역 반응, 면역 세포(예: 세포독성 T 림프구)에 의한 세포간 결합 및/또는 면역세포의 세포간 작용(들)을 통해 유도된 세포의 죽음을 더 초래한다.

[0014] [13] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 있어서, 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 결합된 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포를 포함하는 척삭동물에 대한 세포-표적화 분자의 투여시, 적어도 상기 세포 중 일부가 세포의 표면에 MHC 클래스 I 분자와 복합된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 발현하게 된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 그 결과들은 예를 들어 상기 세포의 최소한 일부의 면역세포에 의한 세포간 결합 및/또는 면역 세포(예: 세포독성 T 림프구)의 세포간 작용(들)을 통해 유도된 세포의 죽음과 같은 트랜스에서의 면역세포 반응을 더 포함한다.

[0015] [14] 본 발명의 세포-표적화 분자는 전달된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 MHC 클래스 I 분자와 복합된 표적 세포의 표면에 제시되도록 하기 위해 척삭동물내에서 어느 유핵 표적 세포에 대한 다양한 CD8+ T-세포 에피토프의 표적된 전달에 유용할 수 있다. 표적 세포들은 예를 들어 신생 세포, 감염된 세포, 세포내 병원체를 가진 세포, 및 다른 바람직하지 못한 세포들과 같이 다양한 유형일 수 있으며, 표적 세포는 시험관내(in vitro) 또는 체내(in vivo)에서 세포-표적화 분자에 의해 표적화 될 수 있다. 또한, 본 발명은 동시에 이들 세포-표적화 분자들의 세포외, 체내 내성을 개선하면서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프들의 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 대한 세포내 전달이 가능한 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 주어진 투여량에서 비특이적 독성을 생성할 가능성을 감소시키기 때문에 치료적 및/또는 진단적 제제로서 척삭동물에 대한 투여를 위한 유용성이 개선되었다.

[0016] [15] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 직접적으로 또는 간접적으로 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 융합된다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 또 다른 특정 구체예에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 펩타이드 결합을 통해서 직접적으로 또는 간접적으로 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 융합된다. 또 다른 특정 구체예에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 펩타이드 결합을 통해서 직접적으로 또는 간접적으로 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 유전적 융합으로서 융합된다.

[0017] [16] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 결합 영역, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함하는 펩타이드를 포함한다.

[0018] [17] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 2 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 그리고 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 2 이상의 폴리펩타이드 사슬의 하나를 포함하는 폴리펩타이드에 융합된다.

[0019] [18] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 대한 카르복시 말단에 위치한다.

[0020] [19] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 분자 모이어티(moiety)를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0021] [20] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 분자 모이어티를 포함하는데, 이 분자 모이어티는 세포독성이다.

[0022] [21] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 분자 모이어티를 포함하며, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기와 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티 및 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 연속 폴리펩타이드를 형성하며 융합된다.

[0023] [22] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 대한 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 전달에 추가하여 하나 이상의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 존재하는 조기 엔도솜 구획(early endosomal compartment)으로부터 세포의 MHC 클래스 I 분자로의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 전달에 추가하여 하나 이상의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다.

[0024] [23] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 10,000 피코몰 이하의 IC_{50}(반 최고치 억제 농도) 값으로 리보솜 억제 활성을 보일 수 있다.

[0025] [24] 본 발명의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소군의 구성원의 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대해 상대적으로 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 잔기 결실, 삽입, 또는 치환 중에서 선택된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대한 상대적인 돌연변이는 돌연변이(들)가 없는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 의해 나타나는 세포독성을 감소 또는 제거한다.

[0026] [25] 본 발명의 세포-표적화 분자의 다른 구체예들은 구체예 #1-20의 세트로서 아래에 기술된다.

[0027] 구체예 세트 #1 - 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프 및 비중첩 탈면역된 하위 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0028] [26] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하는데, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 구체예 세트 #1의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다(이 구체예 세트 #1의 세포-표적화 분자의 4개의 예시적인 구체예들의 설명적인 예를 나타내는 도1 참조). 예를 들어, 세트 #1의 특정 구체예들은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역 및 (ii) 적어도 하나의 삽입된 또는 포매된 이종성 에피토프 (a) 및 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역(b)을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자이며, 이 때 이종성 에피토프는 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 소포체 및/또는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포증식억제(cytostasis)의 유발, 및/또는 세포독성의 야기와 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종성, T-세포 에피토프는 예를 들어 인간면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종성 T-세포 에피토프 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해서 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포사멸 유발, 및/또는 세포표면상의 제시를 위하여 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 분자에 대한 제시. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 각각 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 전부를 제외한 세포-표적화 분자로 이루어지는 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자(reference molecule)에 필적하는 또는 그보다 더 좋은 세포독성을 나타낸다.

[0029] [27] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0030] [28] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때, 예를 들어 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 그의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 성분(들)의 전부를 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비해 개선된 체내 내성 및/또는 안정성을 보일 수 있다. 또 다

른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포독성이 아니며 분자 모이어티는 세포독성이다.

[0031] [29] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 간접적으로 서로 연결된다.

[0032] [30] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서 결합 영역은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과 유래 중쇄 항체도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골 어류(V_HH 또는 V_H 도메인 단편) 유래 중쇄 항체 도메인, IgNAR(면역글로불린 신규 항원 수용체), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단편, 소형 모듈 면역 제제 (SMIP: small modular immunopharmaceutical) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴유형III 도메인(10Fn3), 테나신유형 III 도메인 (TNfn3), 안키린 반복 모티프 도메인, 지단백질-수용체-유래 A-도메인(LDLR-A), 리포칼린(안티칼린), 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 단백질-A-유래Z 도메인, 감마-B 결정-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인 (아필린), Sac7d-유래폴리펩타이드(아피틴), Fyn-유래SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된 항체 모방체, 및 어느 전술한 항목의 유전적으로 조작된 대응물로서 예를 들어 중쇄 및 경쇄의 상대적 방향 또는 순서가 역전되거나 반전된(flipped) 것과 같은 결합 기능성을 유지한 것.

[0033] [31] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 필적하는 촉매 활성, (ii) 10,000 피코몰 이하의 반 최고치 억제 농도(IC_{50}) 값으로 리보솜 억제 활성 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 보일 수 있다.

[0034] [32] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 기준 세포-표적화 분자에 필적하는 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있고 그리고/또는 세포의 엔도솜 시작 위치로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 상당한 수준의 세포내 라우팅 활성을 보일 수 있다.

[0035] [33] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 투여시, 세포-표적화 분자는 세포의 사멸을 일으킬 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자의 존재 또는 수준에 관하여 상이한 2개의 세포 집단에 대한 투여시, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 유형에 대한 CD_{50} 보다 적어도 3배 이하에서의 CD_{50}에서 세포독성 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포 유형에 대해 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 특정 구체예들에서, 그 구성원들이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 상기 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여시, 상기 제2 세포 집단의 구성원들에 대한 상기 세포의 집단의 상대적인 세포-표적화 분자의 세포독성의 효과는 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예들에서, 그 구성원들이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 상기 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2집단에 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여시, 상기 세포의 제2집단에 대한 상기 제1 세포 집단의 구성원들에 대한 세포-표적화 분자의 상대적인 세포독성 효과는 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예들에서, 표적 생체분자 양성 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 세포 표면에서 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자의 상당한 양을 발현하지 않는 세포의 제2집단에 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여시, 세포의 제2집단의 구성원들에 대한 제1 세포 집단의 상대적인 세포독성 효과는 적어도 3배 더 크다.

[0036] [34] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때, 300nM 이하의 반 최고치 억제 농도(CD_{50}) 값으로 세포독성을 보일 수 있고 그리고/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0037] [35] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포 표면 제시를 위하여 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 전달할 수 있다.

[0038] [36] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시

말단과 연관된 분자 모이어티를 포함한다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 적어도 하나의 아미노산을 포함하며, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기에 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 연속 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 융합된다.

[0039] [37] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 분자 모이어티를 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 예를 들어 당업자에게 알려진 그리고/또는 본원에 기술된 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제와 같은 세포독성제이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 10,000, 5,000, 1,000, 500, 또는 200pM 미만의 농도에서 세포독성이다.

[0040] [38] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있다: CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원(PSMA), 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 루이스-Y, CD19, CD21, CS1/SLAMF7, CD33, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단(transmembrane) 수용체(ROR1 또는 NTRKR1), 탄산 탈수효소 IX(CA9), 엽산 결합 단백질(FBP), 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 루이스-Y2, VEGFR, Alpha Vbeta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, FAP, 테나신, CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRIP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원(CEA), 전립선 특이 항원(PSA), 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 인간 아스파르틸(아스파라긴) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나제 연관(associated) 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원(BTA), CD38, CD15, CD23, CD45(단백질 타이로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, IL-1R(인터류킨-1 수용체), mrp-14, NKG2D 리간드, 프로그램된 사멸-리간드 1(PD-L1), 시글렉(Siglec)-8, 시글렉-10, CD143, CD14, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FceRIa, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자(선택적으로 폴리펩타이드와 복합됨), MHC 클래스 II 분자(선택적으로 펩타이드와 복합됨), CD284(TLR4), CD107-Mac3, CD195(CCR5), HLA-DR, CD16/32, CD282(TLR2), CD11c, 및 상기 어느 하나의 면역원성 단편.

[0041] [39] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 이황화 결합이 아닌 적어도 하나의 공유 결합에 의해 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 단일의 연속 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 직접적으로 또는 간접적으로 융합된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다.

[0042] [40] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 최소 퓨린-절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린 절단 부위의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노-말단 절단이 아니다. 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위에 있는 돌연변이는 R/Y-x-x-R 퓨린-절단 모티프에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 아미노산 결실, 삽입, 및/또는 치환이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는데, 돌연변이는 영역에서 1) 시가 독소 A 서브유닛의 248-251(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6), 또는 2) 시가 독소 2의 A 서브유닛의 247-250(SEQ ID NO: 3 및 7-18)에 선천적으로 위치한, 또는 어느 시가 독소 A 서브유닛에서 동등한 아미노산 서열 위치에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 돌연변이는 비양전하로 하전된(non-positively charged) 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 아미노산 잔기 치환하는 것이다.

[0043] [41] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그것의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함한다는 것을 제외하면 세포-표적화 분자로 구성되는 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다.

[0044] [42] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 SEQ ID NO: 39-245의 어느 하나에 표시된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0045] [43] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255 및 288-748의 어느 하나를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 구성되고, 그리고 선택적으로 세포-표적화 분자는 아미노-말단 메티오닌 잔기를 포함한다.

[0046] [44] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로(sterically) 커버한다.

[0047] [45] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0048] [46] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 결합 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그 보다 더 크다.

[0049] [47] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본원에 기술된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 보유하는 한, 질량이 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그 보다 더 큰 결합 영역을 포함한다.

[0050] [48] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본원에 기술된 시가 독소의 생물학적 활성의 적절한 수준을 보유하는 한, 예를 들어 질량이 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그 보다 더 큰 분자 모이어티를 포함하는 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0051] [49] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 대하여 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자의 내에 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역을 포함하며 제3 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제3 세포-표적화 분자의 세포독성에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같은 보다 잘 최적화된 세포독성 효능을 지니는 세포독성을 나타낸다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 표적 양성 집단에 대한 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 대로 표적 양성 세포들의 제2 집단에 대한 제3 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제3 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0052] [50] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 그리고/또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제3 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제3 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다.

[0053] [51] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 가까이 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단에 가까이 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까지 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 효능을 나타내며(즉 특정 양성 표적 세포 유형에 도입되었을 때 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 또는 50Nm의 세포-표적화 분자 농도에서 세포 집단의 1%보다 더 큰 세포 사멸을 보이지 않음), 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제3 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제3 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0054] [52] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그 폴리펩타이드 구성요소는 KDEL 계열 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 카르복시 말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및EDEL. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그것이 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제4 세포 표적화 분자보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제4 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 예를 들어, 4, 5, 6, 9배 또는 그 보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능으로 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 표적 양성 세포의 집단에 대한 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된대로 표적 양성 세포의 제2집단에 대한 제4 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0055] 구체예 세트 #2 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0056] [53] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 삽입된 또는 포매된 이종성 에피토프; 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프;를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (a) 적어도 하나의 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (b) 포매된, 또는 삽입된 이종성 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; (c) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프;를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종성 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된, 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달.

[0057] [54] 구체예 세트#2의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0058] [55] 구체예 세트 #2의 특정 구체예들에서, 포매된, 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프는 다음으로 이루어지

는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 붕괴한다: (i) SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18,의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (iii) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6,의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0059] [56] 구체예 세트 #2의 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 에피토프는 포매되고 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 그것이 유도된 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역과 같이 동일한 총수의 아미노산 잔기를 갖도록 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역에서 동등한 수의 아미노산 잔기를 대체한다. 위의 어느 것의 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다: 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 및 세포독성.

[0060] [57] 구체예 세트 #2의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제5 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제5 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제5 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0061] [58] 구체예 세트 #2의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위해 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0062] [59] 구체예 세트 #2의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인하여 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 예를 들어 그것이 세포-표적화 분자에서 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 에피토프가 결여되었다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제6 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0063] [60] 구체예 세트 #2의 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제5 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0064] 구체예 세트 #3 - (i) 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프 및 (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0065] [61] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프; 를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) (a) 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프; (b) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역; 및 (c) A1 단편 영역의 카르복시 말단의 붕괴된 퓨린-절단 모티프; 를 포함한다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종성 T-세포 에피토프는 예를 들어, 인간 면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토

프이다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 이종성 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0066] [62] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 포매된 또는 삽입된 이종성 T-세포 에피토프는 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프를 붕괴한다: (i) SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18 의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; 및 (iii) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0067] [63] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)의 248-251, 또는 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 247-250에, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역에 선천적으로 위치한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 최소 퓨린 절단 부위의 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통(consensus) 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0068] [64] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자를 포함한다.

[0069] [65] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0070] [66] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0071] [67] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0072] [68] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0073] [69] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0074] [70] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프

에서 아미노산 잔기의 치환은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아스파르테이트, 아스파라긴, 글루타메이트, 글루타민 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0075] [71] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그것의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제7 세포-표적화 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 제7 세포-표적화 분자에 의해 나타나는 세포독성의 0.1배, 0.5배, 또는 0.7배에서 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배, 또는 5배의 범위에 있는 세포독성을 보일 수 있다.

[0076] [72] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때, 제7 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0077] [73] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인하여 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 예를 들어 그것이 세포-표적화 분자에 존재하는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프가 결여되었다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제8 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0078] [74] 구체예 세트 #3의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴에 의해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이라는 것 그리고/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들이 야생형 시가 독소 A1 단편으로 이루어진다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제9 세포-표적화 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0079] 구체예 세트 #4 - 아미노 말단에 또는 그 근위에 있는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프 를 포함하는 세포-표적화 분자

[0080] [75] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하는데, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드을 포함하며, 이때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 폴리펩타이드 구성요소, 및 (iii) 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드;를 포함하고, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자 내에서 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가깝게 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제의 유발 및/또는 세포독성의 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달.

[0081] [76] 구체예 세트 #4의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제10 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제10 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제10 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 표적 양성 세포의 집단에 대한 세포독성은 CD_{50} 값에 의

하여 분석된 것과 같이 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 제10 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0082] [77] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위하여 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0083] [78] 구체예 세트 #4의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인하여 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자에 존재하는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 에피토르가 결여되었다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제11 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0084] [79] 구체예 세트 #4의 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제10 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0085] 구체예 세트 #5 - 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0086] [80] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역 및 (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역 및 (ii) (a) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, (b) A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프, (c) 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자와 비교할만 하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0087] [81] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0088] [82] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 가진다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨

린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0089] [83] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0090] [84] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0091] [85] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0092] [86] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 위치한 결합 영역 또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0093] [87] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0094] [88] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0095] [89] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아스파르테이트, 아스파라긴, 글루타메이트, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0096] [90] 구체예 세트 #5의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제12 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교할만한 세포독성을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 제12 세포-표적화 분자가 보이는 세포독성의 0.1배, 0.5배, 또는 0.75배 에서 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배, 또는 5배의 범위에 있는 세포독성을 보일 수 있다.

[0097] [91] 구체예 세트 #4의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 제12 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0098] [92] 구체예 세트 #4의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 및/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 예를 들어 제12 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편으로 구성되는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0099] [93] 구체예 세트 #4의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 구성되고, 그리고 선택적으로 세포-표적화 분자는 아미노 말단 메티오닌 잔기를 포함한다.

[0100] 구체예 세트 #6 - 카르복시 말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0101] [94] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로

결합할 수 있는 결합 영역; 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역; 및 (iii) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발.

[0102] [95] 구체예 세트 #6의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0103] [96] 구체예 세트 #6의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0104] [97] 구체예 세트 #6의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그것이 KDEL 계열 구성원의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제13 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제13 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제13 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0105] [98] 구체예 세트 #6의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제13 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0106] 구체예 세트 #7 - 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0107] [99] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 폴리펩타이드 구성요소; 및 (iii) 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴

리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발.

[0108] [100] 구체예 세트 #7의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 11-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0109] [101] 구체예 세트 #7의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제14 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제14 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제14 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제14 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0110] [102] 구체예 세트 #7의 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제14 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0111] [103] 구체예 세트 #7의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 보인 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 구성되며, 및 선택적으로 세포-표적화 분자는 아미노 말단 메티오닌 잔기를 포함한다.

[0112] 구체예 세트 #8 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0113] [104] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프; 를 포함한다. 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말

단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자와 비교할만 하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0114] [105] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0115] [106] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0116] [107] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0117] [108] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0118] [109] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 위치한 결합 영역 및/또는 세포-표적화 분자를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0119] [110] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0120] [111] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0121] [112] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0122] [113] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제15 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제15 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제15 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0123] [114] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 그것의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제16 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0124] [115] 구체예 세트 #8의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인하여 탈면역된다.

또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 그리고/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들이 예를 들어 제16 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편으로 이루어진다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0125] [116] 구체예 세트 #8의 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제15 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0126] 구체예 세트 #9 - 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있는 퓨린-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0127] [117] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 그 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 아미노 말단을 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, 및 (iii) A1 단편 영역의 카르복시 말단 에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하며, 이 때 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자 내에서 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 가까이 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어, 폴리펩타이드가 존재하는 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발 등과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제17 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0128] [118] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)의 248-251, 또는 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 247-250에, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에 선천적으로 위치한 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R에 의해 나타내어진다.

[0129] [119] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A 서브유닛 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0130] [120] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0131] [121] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0132] [122] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 결합 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 위치한 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 .5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0133] [123] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술한 시가 독소의 적절한 수준의 생물학적 활성을 보유하는 한 적어도 .5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가진 결합 영역을 포함한다.

[0134] [124] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 예를 들어 세포-표적화 분자가 본원에 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가진 분자 모이어티를 포함하는 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0135] [125] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아르파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0136] [126] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제8 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제8 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제8 세포-표적화 분자에 비교하여 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같은 더욱 잘 최적화된 세포독성 효능을 가진 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포에 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 표적 양성 세포의 제2집단에 대한 제8 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0137] [127] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 그것의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제9 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0138] [128] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역화 된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 및/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들이 예를 들어 제9 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편으로 이루어진다는 것을 제외하고, 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0139] [129] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제9 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0140] [130] 구체예 세트 #9의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 구성되며, 그리고 선택적으로 세포-표적화 분자는 아미노 말단 메티오닌 잔기를 포함한다.

[0141] 구체예 세트 #10 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0142] [131] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프; 및 (iii) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하고, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프, (iii) 폴리펩타이드 구성요소, 및 (iv) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자 내에서 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독

소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 가까이 위치하지 않는다.

[0143] [132] 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발.

[0144] [133] 구체예 세트 #10의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0145] [134] 구체예 세트 #10의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제20 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제20 세포-표적화 분자의 세포독성, 및/또는 그것이 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제21 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제20 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프로 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어, 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0146] [135] 구체예 세트 #10의 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어, 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0147] 본 발명의 다가의(multivalent) 세포-표적화 분자

[0148] [136] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 는 다가(multivalent)이다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 2 이상의 결합 영역을 포함하며, 각 결합 영역은 같은 세포외 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 다가의 세포-표적화 분자를 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역에 의해 결합된 세포외 부분을 가진 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포의 집단에 투여시, 다가의 세포-표적화 분자의 동등한 양, 질량 또는 몰(molarity)의 일가(monovalent)의 표적-결합 분자 성분의 동일한 조건하의 동일한 표적 양성 세포의 집단에 대한 투여로부터 초래되는 세포독성 효과보다 해리 상수(K_D)에 의해 측정된 것과 같이 일가 표적-결합 분자 성분 및 다가 표적-결합 성분 사이의 표적-결합에서의 배수 변화(fold-change) 보다 2, 2.5, 3, 4, 5, 7.5, 10배 또는 그보다 더 큰 배수의 세포독성 효과를 초래한다.

[0149] 구체예 세트 #11 - 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프 및 비중첩 탈면역화 하위 영역(Non-Overlapping De-Immunized Sub-Region)을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가 세포-표적화 분자

[0150] [137] 본 발명은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, 및 (ii) 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포하한다. 예를 들어 구체예 세트 #11은 (i) 각각 동일한 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역 및 (ii) 적어도 하나의 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(a) 및 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역(b)을 포함하며, 이 때 이종 에피토프는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독

성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자를 2 이상의 결합 영역에 의해 결합된 세포외 부분을 가지는 2 이상의 결합 영역을 가지는 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 복수의 세포들에 대하여 5%, 10%, 20%, 35%, 50%, 65%, 75%, 및/또는 80%의 세포-표면 점유와 동등한 다가의 세포-표적화 분자의 농도에서 투여시, 다가의 세포-표적화 분자의 대부분은 약 15시간, 10시간, 5시간, 4시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 또는 그 이하에서 세포에 적절한 생리학적 온도 및/또는 약 섭씨 37도에서 복수의 세포내로 내재화된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어, 인간 면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 동일한 유형의 세포에 도입된 기준 분자의 세포독성에 필적하거나 또는 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 기준 분자의 비제한적인 예시는 예를 들어 (1) 관심의 대상인 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 단지 하나만을 포함하는 일가의 제2 세포-표적화 분자 및 다가의 세포-표적화 분자의 하나 이상의 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 및/또는 (2) 그의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)이 각각 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함한다는 것 외에는 다가의 세포-표적화 분자로 구성되는 다가의 제3 세포-표적화 분자와 같은 제2 세포-표적화 분자를 포함한다.

[0151] [138] 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 각각은, 폴리펩타이드 영역 경계에 대해서든 그리고/또는 물리적 폴리펩타이드 말단에 대해서든, 아미노 말단을 가진다.

[0152] [139] 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다. 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 각각은 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다.

[0153] [140] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0154] [141] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제4 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)의 적어도 하나는 그 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린 -절단 부위를 포함한다는 것 외에는 세포-표적화 분자으로 이루어진 제4 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 향상된 체내 내성 및/또는 안정성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, (1) 아미노 말단에서 분자 모이어티로 위치한 모든 탈면역된, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)가 독성은 아니며, (2) 분자 모이어티는 세포독성이다.

[0155] [142] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나, 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 연속 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 직접적으로 또는 간접적으로 서로 연결된다(예를 들어 도1 참조). 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 모두 직접적으로 또는 간접적으로 다가의 세포-표적화 분자의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 각각 연결된다(도1 참조). 또 다른 특정 구체예들에서, 모든 2 이상의 결합 영역들 및 모든 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 연속 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 융합되는 것과 같이 직접적으로 또는 간접적으로 서로 연결된다(도1 참조).

[0156] [143] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나는 면역글로불린형 결합 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과 유래 중쇄 항체 도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골 어류(V_HH 또는 V_H 도메인 단편) 유래 중쇄 항체 도메인, IgNAR(immunoglobulin new antigen receptor), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단

편, SMIP(small modular immunopharmaceutical) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래제10 피브로넥틴유형III 도메인(10Fn3), 테나신유형 III 도메인 (TNfn3), 안키린 반복 모티프 도메인, LDL(low-density-lipoprotein)-수용체-유래A-도메인 (LDLR-A), 리포칼린 (안티칼린), Kunitz 도메인, 단백질-A-유래Z 도메인, 감마-B 결정-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인, Sac7d-유래 폴리펩타이드(아피틴), Fyn-유래SH2 도메인, 미니프로틴, C-유형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된 항체 모방체, 및 어느 전술한 항목의 유전적으로 조작된 대응물로서 결합 기능성을 보유한 것. 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역들의 각각은 면역글루불린-유형 결합 영역을 포함한 폴리펩타이드 및/또는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과 유래 중쇄 항체도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골 어류(V_HH 또는 V_H 도메인 단편) 유래 중쇄 항체 도메인, IgNAR(면역글로불린 신규 항원 수용체), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단편, 소형 모듈 면역제제 (SMIP) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴유형III 도메인(10Fn3), 테나신유형 III 도메인 (TNfn3), 안키린 반복 모티프 도메인, 지단백질-수용체-유래 A-도메인(LDLR-A), 리포칼린(안티칼린), 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 단백질-A-유래Z 도메인, 감마-B 결정-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인 (아필린), Sac7d-유래폴리펩타이드(아피틴), Fyn-유래SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된 항체 모방체, 및 어느 전술한 항목의 유전적으로 조작된 대응물로서 결합 기능성을 보유한 것.

[0157] [144] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자 는 2 이상의 단백질성 성분들(예: 단백질 서브유닛), 각 단백질성 성분은 (a) 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나, 및 선택적으로 (b) 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 하나 이상을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 각 단백질성 성분은 (1) 2 이상의 결합 영역들의 단 하나 및 (2) 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 단 하나만을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 정확히 2개의 단백질성 성분들을 포함한다.

[0158] [145] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 2 이상의 성분들을 포함하며, 적어도 하나의 성분은 하나 이상의 비공유적 상호작용을 통해 다가의 세포-표적화 분자과 연관된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 성분들의 적어도 하나는 단백질성이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 하나 이상의 비공유적 상호작용을 통해 직접적으로 또는 간접적으로 서로 연관된 2 이상의 단백질성 성분들을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 각 단백질성 성분은 (1) 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나 및 (2) 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 적어도 하나를 포함한다.

[0159] [146] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 탈면역화 여부에 무관하게 2 이상의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 2 이상의 단백질성 성분(예: 단백질 서브유닛), 각 단백질성 성분은 (a) 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 각 단백질성 성분은 (1) 2 이상의 결합 영역들의 단 하나, 및 (2) 단 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드만을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 2 이상의 성분들(예: 단백질성 성분)을 포함하는데, 적어도 하나의 성분은 하나 이상의 비공유적 상호작용을 통해 다가의 세포-표적화 분자과 연관된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 각 단백질성 성분은 (1) 2 이상이 결합 영역들의 적어도 하나, 및 (2) 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다.

[0160] [147] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 각각 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다.

[0161] [148] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, (ii) 10,000 피코몰 이하의 IC_{50}(반 최고치 억제 농도) 값으로 리보솜 억제 활성, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 보일 수 있다.

[0162] [149] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 기준 세포-표적화 분자에 필적하는 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있거나, 상당한 수준의 세

포의 엔도솜 출발 위치로부터 소포체 또는 시토졸로의 세포내 라우팅 활성을 보일 수 있다.

[0163] [150] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자를 다가의 세포-표적화 분자의 이상의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 투여할 때, 다가의 세포-표적화 분자는 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 발명의 다가의 세포-표적화 분자를 물리적으로 결합된 세포외 표적 생체분자의 존재 또는 수준에 대해 상이한 2개의 서로 다른 세포의 집단에 투여할 때, 다가의 세포-표적화 분자는 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 유형에 대한 CD_{50}보다 적어도 3배 이상 작은 CD_{50}에서 다가의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포-유형에 대해 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자를 그 구성원들이 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2집단에 대해 투여할 때, 상기 제1 세포 집단의 구성원에 대한 다가의 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 제2 세포 집단의 구성원에 대해 상대적으로 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자를 그 구성원들이 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2집단에 대해 투여할 때, 상기 제1 세포 집단의 구성원에 대한 다가의 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 제2 세포 집단의 구성원에 대해 상대적으로 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자를 표적 생체분자 양성 세포들의 제1 집단, 및 그 구성원들이 세포 표면에서 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역들의 표적 생체분자의 상당한 양을 발현하지 않는 세포의 제2집단에 투여할 때, 제1 세포 집단의 구성원들에 대한 다가의 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 세포의 제2집단의 구성원들에 대해 상대적으로 적어도 3배 더 크다.

[0164] [151] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명으 다가의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 300nM 이하의 반 최고치 억제 농도(CD_{50}) 값으로 세포독성을 보일 수 있거나 그리고/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0165] [152] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0166] [153] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 탈면여과된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 분자 모이어티를 포함한다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 2 이상의 결합 영역들의 하나 이상을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 적어도 하나의 아미노산을 포함하며, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 간접적으로 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기와 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 간접적으로 융합되어 연속 폴리펩타이드를 형성한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티(들)는 연속적 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드와 각각 융합된다.

[0167] [154] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 세포독성 분자 모이어티를 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 예를 들어 당업자에게 공지된 및/또는 본원에 기술된 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제와 같은 세포독성제이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 10,000, 5,000, 1,000, 500, 또는 200pM 미만의 농도에서 세포독성이다.

[0168] [155] 구체예 세트 #11의 특정 구체예에 있어서, 2 이상의 결합 영역은 각각 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있다: CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원(PSMA), 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 루이스-Y, CD19, CD21, CS1/SLAMF7, CD33, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단 수용체(ROR1 또는 NTRKR1), 탄산 탈수효소 IX(CA9), 엽산 결합 단백질(FBP), 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 루이스-Y2, VEGFR, Alpha Vbeta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, FAP, 테나신,

CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRIP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원(CEA), 전립선 특이 항원(PSA), 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 인간 아스파르틸(아스파라긴) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나제 연관 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원(BTA), CD38, CD15, CD23, CD45(단백질 타이로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, IL-1R(인터류킨-1 수용체), mrp-14, NKG2D 리간드, 프로그램된 사멸-리간드 1(PD-L1), 시글렉-8, 시글렉-10, CD143, CD14, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FceRIa, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자(선택적으로 폴리펩타이드와 복합됨), MHC 클래스 II 분자(선택적으로 펩타이드와 복합됨), CD284(TLR4), CD107-Mac3, CD195(CCR5), HLA-DR, CD16/32, CD282(TLR2), CD11c, 및 상기 어느 하나의 면역원성 단편.

[0169] [156] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 하나 이상은 직접적으로 또는 간접적으로 이황화 결합이 아닌 하나 이상의 공유 결합에 의해 하나 이상의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 하나 이상에 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역들의 하나 이상은 직접적으로 또는 간접적으로 하나 이상의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 융합되어 연속적 폴리펩타이드를 형성한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나는 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 모든 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역들은 각각 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다.

[0170] [157] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 최소 퓨린-절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 전부 또는 일부와 중첩되는 서열의 아미노 말단 절단이 아니다. 특정 구체예들에서, 최소 퓨린-절단 부위의 돌연변이는 the R/Y-x-x-R 퓨린 절단 모티프에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입, 및/또는 치환이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 적어도 하나의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 어느 시가 독소 A 서브유닛에서 동등한 아미노선 서열 위치에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 돌연변이는 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 아미노산 잔기 치환하는 것이다.

[0171] [158] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나는 SEQ ID NO: 39-245의 어느 하나에 보이는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0172] [159] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255 및 288-748에 보이는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 각각 SEQ ID NO: 252-255 및 288-748에 표시된 폴리펩타이드의 어느 하나로부터 선택된 2개의 단백질을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 구성되고, 선택적으로 각 단백질은 아미노 말단 메티오닌 잔기를 더 포함한다.

[0173] [160] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나는 A1 단편 영역의 또는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)의 적어도 하나의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나는 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)의 A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역 카르복시 말단을 입체구조로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 각각의 A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단은 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나에 의해 입체적으로 커버된다.

[0174] [161] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역 및/또는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)의 적어도 하나의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나를 포함한다.

[0175] [162] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)의 적어도 하나의 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티(들)는 A1 단편 영역 또는 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)의A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로

커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 각각의 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단 각각은 적어도 하나의 분자 모이어티(들)에 의해 커버된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 분자 모이어티 각각은 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나를 포함한다.

[0176] [163] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 위치한 2 이상의 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 적어도 하나를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로의 위치에 있는 다가의 세포-표적화 분자에 위치한 2 이상의 결합 영역 또는 분자 모이어티를 포함한다.

[0177] [164] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자는 다가의 세포-표적화 분자가 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성, 세포내 라우팅, 및/또는 세포 내재화 운동 매개변수(kinetic parameter))을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다. 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 다가의 세포-표적화 분자가 본원에 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성, 세포내 라우팅, 및/또는 세포 내재화 운동 매개변수)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자의 2 이상의 결합 영역들 각각은 다가의 세포-표적화 분자가 본원에 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성, 세포내 라우팅, 및/또는 세포 내재화 운동 매개변수)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0178] [165] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나는 다가의 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0179] [166] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 2 이상의 결합 영역의 어느 것에 대하여 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자의 성분의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역들의 어느 것도 그 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 그 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 그리고/또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 있는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 그리고/또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 2 이상의 결합 영역들의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 다가의 세포-표적화 분자 내에서 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 어느 것도 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 어느 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 그 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더 가까이 연결된다. 특정 구체예들에서, 모든 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 그 폴리펩타이드 구성요소의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역들의 어느 것에 대해 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시

말단에 대해 상대적으로 어느 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 다가의 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 특정 구체예들에서, 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 그 폴리펩타이드 구성요소의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 어느 2 이상의 결합 영역들에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역들의 어느 것도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자은 세포에 도입되었을 때 예를 들어 아미노 말단을 가지고 동일한 2 이상의 결합 영역과 다가의 세포-표적화 분자와 동일한 2 이상의 결합 영역 및 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)을 포함하는 제5 세포-표적화 분자 또는 제6 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 물리적 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 동일한 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)를 포함하는 기준 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있는데, 이 때 2 이상의 결합 영역들의 적어도 하나는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제4 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제5 및/또는 제6 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명이 다가의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 제5 및/또는 제6 세포-표적화 분자에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제5 및/또는 제6 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다.

[0180] [167] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 가까이에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 어느 2 이상의 결합 영역에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 그 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단에 가까이 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는2 이상의 결합 영역의 어느 것도 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단에 대해 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 가깝게 위치하지 않도록 다가의 세포-표적화 분자 내에서 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들의 어느 것도 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 어느 아미노 말단에 가깝게 위치하지 않는다. 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 대해 그 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단에 대해서 보다 더 가깝게 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 어느 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 연결된다. 특정 구체예들에서, 모든 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역들의 어느 것에 대해 상대적으로 그 폴리펩타이드의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 어느 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더 가까이 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 특정 구체예들에서, 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩

타이드 구성요소의 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역의 어느 것에 대해 상대적으로 동일한 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가까이 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 아미노 말단을 가지고 다가의 세포-표적화 분자와 동일한 2 이상의 결합 영역 및 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)을 포함하는제7 다가의 세포-표적화 분자 와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있으며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 어느 것도 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있지 않다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제7 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 제7 세포-표적화 분자의 하위세포 라우팅 효율에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 제7 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0181] [168] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역은 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역들이 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자의 성분의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 2 이상의 결합 영역은 그 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 그 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다가의 세포-표적화 분자에 존재하는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역의 어느것도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대하여 상대적으로 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 어느 아미노 말단의 근위에도 위치하지 않는다. 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단에 대해서보다 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더 가까이 연결된다. 특정 구체예들에서, 모든 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 그 폴리펩타이드 구성요소의 동일한 펩타이드 사슬 내에 포함된 어느 2 이상의 결합 영역에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역 및 적어도 하나의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 어느 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 특정 구체예들에서, 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 그 폴리펩타이드 구성요소의 동일한 폴리펩타이드 사슬 내에 포함된 어느 2 이상의 결합 영역에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가깝다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역은 다가의 세포-표적화 분자 내에서 2 이상의 결합 영역의 어느 것도 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 대해 상대적으로 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치하지 않도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 아미노 말단을 가지는 폴리펩타이드 구성요소를 가지고 동일한 2 이상의 결합 영역 및 다가의 세포-표적화 분자와 같은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)을 포함하는 제8 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 더 큰 세포독성과 같은 보다 잘 최적화된 세포독성 효능으로 세포독성을 보

일 수 있으며, 이 때 2 이상의 결합 영역의 적어도 하나는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)의 각각에 대해 상대적으로 다가의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 근위에 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 제8 세포-표적화 분자의 하위세포 라우팅 효율에 비교하여 더 큰 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제8 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0182] [169] 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자 및/또는 그 폴리펩타이드 구성요소는 KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL. 구체예 세트 #11의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그것이 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제9 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제9 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 더 큰 보다 잘 최적화된 세포독성 효능으로 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제9 세포-표적화 분자의 표적 양성 세포의 제2집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 더 크다.

[0183] [170] 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 다가의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 효능(즉, 특정 표적 양성 세포 유형에 도입되었을 때 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 또는 50nM의 다가 세포-표적화 분자 농도에서 세포 집단의 1%의 세포 사멸보다 더 큰 세포독성을 보일 수 없음)을 나타내고, 세포에 도입되었을 때 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 및/또는 제 세포-표적화 분자에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0184] 구체예 세트 #12 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 다가 세포-표적화 분자

[0185] [171] 본 발명은 다가 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 각각은 (i) 각각 같은 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역; (ii) 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프; 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 각각 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역; (ii) 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 특정 구체예들에서, 이종 에피토프는 예를 들어 인간 면역 체계에 대해서 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포 내 진입, 리보솜 기능 억제 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달.

[0186] [172] 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0187] [173] 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 삽입된 또는 포매된 이종 T-세포 에피토프는 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 붕괴한다: (i) SEQ ID No: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID No: 3 및7-18의 어느 하나의 3-14,

SEQ ID No: 3 및7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID No: 1-2 및4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID No: 1-2 및4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID No: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID No: 1-18의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체에서 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체에서 동등한 영역; 및 (iii) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체에서 동등한 영역.

[0188] [174] 구체예 세트 #12의 특정 구체예에 있어서, 이종 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프이다. 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 이종 에피토프는 포매되고 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 그것이 유도된 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역에서와 같은 동등한 총수의 아미노산 잔기를 가지도록 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역에서 동등한 수의 아미노산 잔기를 대체한다. 위의 어느 또 다른 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음 중에서 선택된 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다: 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 및 세포독성.

[0189] [175] 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그것이 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제5 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제5 세포-표적화 분자에 비교하여 4, 5, 6, 9배 또는 더 큰 세포독성과 같이 더욱 잘 최적화된 세포독성 효능으로 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 표적 양성 세포 집단에 대해 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 표적 양성 세포의 제2집단에 대한 제5 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0190] [176] 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포 표면 제시를 위하여 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0191] [177] 구체예 세트 #12의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인하여 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 예를 들어 그것이 세포-표적화 분자의 하나 이상의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에서 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 에피토프가 결여되었다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제6 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0192] [178] 구체예 세트 #12의 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며 세포에 도입되었을 때, 예를 들어 제5 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 하위세포 라우팅 효율에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0193] 구체예 세트 #13 - (i) 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프 및 (ii) A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가 세포-표적화 분자

[0194] [179] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역; (ii) 삽입된, 또는 포매된 이종 에피토프; 및 (iii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는(i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; 및 (ii) (a) 삽입된, 또는 포매된 이종 에피토프; (b) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역; 및 (c) A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) (a) 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프; (b) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 영역; 및 (c) A1 단편 영역의 카르복시 말단 에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도

하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 에피토프는 예를 들어, 인간 면역 체계에 대해서와 같이 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예에 있어서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들의 적어도 하나가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0195] [180] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프는 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 붕괴한다: (i) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18,의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18,의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (iii) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6,의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0196] [181] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는R-x-x-R로 표시된다.

[0197] [182] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 영역 유래 영역의 카르복시 말단에서 카르복시 말단으로 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0198] [183] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 영역 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0199] [184] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0200] [185] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역 또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 대한 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0201] [186] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0202] [187] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수

준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0203] [188] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아르파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0204] [189] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제7 세포-표적화 분자의 세포독성에 필적할만한 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 제7 세포-표적화 분자에 의해 나타나는 세포독성의 0.1배, 0.5배, 또는0.75배에서 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배, 또는 5배의 범위에 있는 세포독성을 보일 수 있다.

[0205] [190] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 제7 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다. 구체예에 있어서, 분자 모이어티가 독성이 아니며 분자 모이어티가 결합 영역을 포함할 때, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 세포-표적화 분자의 모든 결합 영역들이 직접적으로 또는 간접적으로 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단 위치에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 연관 또는 연결되었을 때에만 제7 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0206] [191] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인하여 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 예를 들어 그것이 세포-표적화 분자에 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 에피토프가 결여되었다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제8 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0207] [192] 구체예 세트 #13의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 그리고/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 야생형 시가 독소 A1 단편으로 구성되는 것을 제외하고 제9 세포-표적화 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0208] 구체예 세트 #14 - 아미노 말단에서 또는 그 근위에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0209] [193] 본 발명은 다가 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 같은 표적 생체분자의 외부에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, (ii) 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가 세포-표적화 분자를 제공하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 폴리펩타이드 구성요소, 및 (iii) 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자 내에서 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단에 가깝지 않게 위치하도록 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 하위세포 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예

들에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간면역 체계에 대해 CD8+ T-세포 에피토프이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포증식 억제 유발, 세포 사멸 유발 및/또는 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포-표면 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달.

[0210] [194] 구체예 세트 #14의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 및 결합 영역과 제10 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제10 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제10 세포-표적화 분자에 비교하여 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같은 더욱 잘 최적화된 세포독성 효능으로서 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된것과 같이 표적 양성 세포의 제2집단에 대한 제10 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3, 4, 5, 6, , 8, 9, 10배 또는 더 크다.

[0211] [195] 구체예 세트 #14의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0212] [196] 구체예 세트 #14의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 포매된 또는 삽입된 이종 에피토프로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 예를 들어 그것이 세포-표적화 분자에 존재하는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 에피토프가 결여되었다는 것 외에는 세포-표적화 분자로 이루어진 제10 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0213] [197] 구체예 세트 #14의 또 다른 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니고 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제10 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 보일 수 있다.

[0214] 구체예 세트 #15 - 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가 세포-표적화

[0215] [198] 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, 및 (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는(i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) (a) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, (b) A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프, 및 (c) 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0216] [199] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ

ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0217] [200] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는R-x-x-R로 표시된다.

[0218] [201] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0219] [202] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0220] [203] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0221] [204] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0222] [205] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0223] [206] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0224] [207] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 테오닌, 아르파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0225] [208] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제12 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 필적할만한 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 제12 세포-표적화 분자에 의해 나타나는 세포독성의 0.1배, 0.5배, 또는 0.75배 에서 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배, 또는 5배의 범위에 있는 세포독성을 보일 수 있다.

[0226] [209] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 제12 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 보일 수 있다.

[0227] [210] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 그리고/또는 모든 시가 독소

이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 예를 들어 제12 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편으로 구성되는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 보일 수 있다.

[0228] [211] 구체예 세트 #15의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 표시된 폴리펩타이드의 어느 하나로부터 선택된 2개의 단백질을 포함한다.

[0229] 구체예 세트 #16 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드을 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0230] [212] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, (ii) 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 (iii) KDEL 계열의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 세포 사멸 유발.

[0231] [213] 구체예 세트 #16의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0232] [214] 구체예 세트 #16의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0233] [215] 구체예 세트 #16의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제13 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제13 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제13 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0234] [216] 구체예 세트 #16의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제13 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포

체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다.

[0235] 구체예 세트 #17 - 세포-표적화 분자의 아미노 말단 또는 그 근위의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0236] [217] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, (ii) 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하고, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 폴리펩타이드 구성요소; 및 (iii) 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발.

[0237] [218] 구체예 세트 #17의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로, 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 어느 하나의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0238] [219] 구체예 세트 #17의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제14 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제14 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제14 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제14 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0239] [220] 구체예 세트 #17의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제14 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다.

[0240] [221] 구체예 세트 #17의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 표시된 폴리펩타이드의 어느 하나로부터 선택된 2개의 단백질을 포함하며, 그것은 선택적으로 아미노 말단 메티오닌 잔기를 포함한다.

[0241] 구체예 세트 #18 - 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가

독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0242] [222] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역; (ii) 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 본 발명은 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii)붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드; 및 (iii) KDEL 계열의 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에 대하여, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0243] [223] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는R-x-x-R로 표시된다.

[0244] [224] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0245] [225] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0246] [226] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0247] [227] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0248] [228] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0249] [229] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0250] [230] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0251] [231] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 KDEL 계열의

어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제15 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제15 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제15 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0252] [232] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 그것의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제16 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 나타낼 수 있다.

[0253] [233] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 및/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들이 예를 들어 제16 세포-표적화 분자와 같이 야생형 시가 독소 A1 단편으로 이루어진다는 것을 제외하고, 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 면역원성을 나타낼 수 있다.

[0254] [234] 구체예 세트 #18의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제15 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다.

[0255] 구체예 세트 #19 - 세포-표적화 분자의 아미노 말단 또는 그 근위에서 퓨린-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0256] [235] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, (ii) 그 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) 아미노 말단을 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, 및 (iii) A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하며, 이 때 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 예를 들어 그 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들 모두가 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제17 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 필적하거나 그보다 더 좋은 세포독성을 보일 수 있다.

[0257] [236] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및4-6)의 248-251, 또는 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및7-18)의 247-250에 선천적으로 위치한 영역에서 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서,

최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는R-x-x-R로 표시된다.

[0258] [237] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0259] [238] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0260] [239] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0261] [240] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0262] [241] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0263] [242] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0264] [243] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서의 아미노산 잔기 치환은 비양전하로 하전된 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다: 알라닌, 글리신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환은 히스티딘으로 아르기닌 잔기를 치환하는 것이다.

[0265] [244] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제18 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제18 세포-표적화 분자의 세포독성 보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제18 세포-표적화 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제18 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0266] [245] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입되었을 때 그것의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 모두가 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 이루어진 제19 세포-표적화 분자의 체내 내성에 비교하여 향상된 체내 내성을 나타낼 수 있다.

[0267] [246] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 붕괴로 인해 탈면역된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프가 야생형이거나 및/또는 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들이 예를 들어 제19 세포-표적화 분자와 같이 야생형 시가 독소 A1 단편으로 이루어진다는 것을 제외하고, 세포-표적화 분자로 구성되는 기준 세포-표적화 분자에 비교하여 더 작은 상대적 항원성 및/또는 상대적 면역원성을 나타낼 수 있다.

[0268] [247] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제19 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다.

[0269] [248] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-271, 274-278 및 288-748의 어느 하나에 표시된 폴리펩타이드의 어느 하나로부터 선택된 2개의 단백질을 포함한다.

[0270] 구체예 세트 #20 - 세포-표적화 분자의 아미노 말단 또는 그 근위에서 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 다가의 세포-표적화 분자

[0271] [249] 본 발명은 다가의 세포-표적화 분자를 제공하며, 각각은 (i) 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역, (ii) 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프, 및 (iii) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 및/또는 그 근위에 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, (ii) KDEL 계열 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프, (iii) 폴리펩타이드 구성요소, 및 (iv) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 및/또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다.

[0272] [250] 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 지시, 리보솜 기능 억제, 리보솜의 효소적 비활성화, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포독성 유발과 같은 적어도 하나의 시가 독소 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음 중 하나 이상을 할 수 있다: 세포내 진입, 리보솜 기능 억제, 세포 증식 억제 유발, 및/또는 세포 사멸 유발.

[0273] [251] 구체예 세트 #20의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0274] [252] 구체예 세트 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 제20 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 포함하는 제20 세포-표적화 분자의 세포독성 및/또는 그것이 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자으로 이루어진 제21 세포-표적화 분자보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제20 세포-표적화 분자는 KDEL계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자과 같은 기준 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0275] [253] 구체예 세트 #19의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다.

[0276] 구체예 세트 #1-20의 또 다른 구체예들

[0277] [254] 구체예 세트 #20의 특정 구체예들에서, 이종성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 직접 또는 간접적으로 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 융합된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 결합 영역, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함하는 단쇄 폴리펩타이드를 포함한다.

[0278] [255] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 2 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 이

종성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 직접 또는 간접적으로 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 결합 영역의 2 이상의 폴리펩타이드 사슬의 하나를 포함하는 폴리펩타이드에 융합된다.

[0279] [256] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 대한 세포-표적화 분자 카르복시 말단 내에 위치하는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 결합 영역에 대한 세포-표적화 분자 카르복시 말단 내에 위치하는 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다.

[0280] [257] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 카르복시 말단, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다.

[0281] [258] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 표적 세포에 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 세포-표적화 분자는 CD8+ 면역 세포에 의한 표적의 세포간 결합을 일으킬 수 있다.

[0282] [259] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 표적 세포에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 세포-표적화 분자는 CD8+ 면역 세포에 의한 표적의 세포간 결합을 일으킬 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 표적 세포에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 세포-표적화 분자는 표적 세포의 사멸을 일으킬 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 그 구성원들이 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 제2 세포 집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 상기 제1 집단의 구성원들에 대한 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 제2 세포 집단에 대한 그것보다 상대적으로 적어도 3배 더 크다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-278, 및 288-748의 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소의 구성원의 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대해 상대적으로 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환으로부터 선택된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 돌연변이는 독소 이펙터 폴리펩타이드의 세포독성을 감소시키거나 제거하는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환으로부터 선택된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 포함하며, 결합 영역에 대하여 CD8+ T-세포 에피토프가 자생성(autogenous)이거나 이종성이거나 무관하다.

[0283] [260] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 당업자에게 알려진 링커를 통하여 직접적으로 또는 간접적으로 결합 영역에 융합된다.

[0284] [261] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0285] [262] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 가지고, A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 더 포함한다.

[0286] [263] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교할만한 촉매 활성, (ii) 10,000 피코몰 이하의 반 최고치 억제 농도(IC_{50}) 값으로 리보솜 저해 활성, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 나타낼 수 있다.

[0287] [264] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 300nm 이하의 반 최고치 억제 농도(IC_{50}) 값으로 세포독성을 보일 수 있거나 그리고/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0288] [265] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 효능을 나타낸다(즉, 특정한 양성 표적 세포 유형에 도입했을 때 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 또는 50nM의 세포-표적화 분자 농도에서 세포 집단의 1% 세포 사멸보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다).

[0289] [266] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 폴리펩타이드 구

성요소는 KDEL 계열 구성원의 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때, 예를 들어 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성되는 제20 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성보다 더 큰 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제20 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제21 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다.

[0290] [267] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 하나의 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프를 더 포함한다.

[0291] [268] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 1, 2, 3개의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역들을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 1, 2, 3개의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역들에서 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 하나의 삽입된 또는 포매된 이종 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 더 포함한다.

[0292] [269] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 또는 그 근위에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 상대적으로 세포-표적화 분자의 아미노 말단 근위에 위치하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열 또는 배향된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단보다 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 더욱 가까이 위치한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 아니며, 세포에 도입되었을 때 예를 들어 결합 영역 및 제3 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 그 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제3 세포-표적화 분자와 같은 제23 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체의 하위세포 구획 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제23 세포-표적화 분자의 세포독성에 비교하여 예를 들어 4, 5, 6, 9배 또는 그보다 더 큰 세포독성과 같이 더 잘 최적화된 세포독성 효능을 가지는 세포독성을 보일 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값에 의해 분석된 것과 같이 제23 세포-표적화 분자의 표적 양성 제2 세포 집단에 대한 세포독성보다 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 또는 그보다 더 크다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제23 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어느 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다.

[0293] [270] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 붕괴를 더 포함한다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, 및 SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또

는 그의 유도체에서 동등한 영역. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0294] [271] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 아미노산 잔기들의 군 L49, D197, D198, R204, 및 R205로부터 선택된 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적인 돌연변이를 B-세포 면역원성 아미노산 잔기에 더 포함한다.

[0295] [272] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프는 내인성 B-세포를 붕괴하고 및/또는 T-세포 에피토프 영역은 다음으로 이루어진 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된다: (i) SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, 및 SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, 및 SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역; 및 (iii) SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, 및 SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0296] [273] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들의 군으로부터 선택된다: (i) SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, 및 SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역으로 적어도 하나의 붕괴된 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노 말단 절단인 붕괴는 없는 것; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, 및 SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역으로 적어도 하나의 붕괴된 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노 말단 절단인 붕괴는 없는 것.

[0297] [274] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역의 붕괴를 포함한다: (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, 및 SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0298] [275] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 이종 MHC 클래스 I-제한, T-세포 에피토프를 포함하지 않는다. MHC 클래스 I-제한, T-세포 에피토프는 당업계에 알려져 있거나 숙련자에 의해 예측될 수 있다. 이종성이란 용어는 예를 들어 관심의 대상인 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 가장 밀접하게 관련된 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 같이 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 본래 존재하지 않는 MHC 클래스 I-제한, T-세포 에피토프를 가리킨다.

[0299] [276] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역들의 붕괴를 포함한다.

[0300] [277] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 하나 이상의 붕괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0301] [278] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 하나 이상의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영

역들은 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 복수의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0302] [279] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 적어도 1, 2, 3, 또는 4의 붕괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 복수의 아미노산 자기 치환을 포함한다.

[0303] [280] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 이상의 아미노산 잔기치환을 포함하며, 선택적으로 적어도 하나의 치환은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 아미노산 잔기에서 일어난다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 6, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 12, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 46, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 49, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 54, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 56, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 57, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 88, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 107, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 111, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 141, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189, SEQ ID NO:3의 197, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247, SEQ ID NO:3의 247, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248, SEQ ID NO:3의 250, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286, 및 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 아미노산 잔기. 또 다른 특정 구체예들에서, 적어도 2개의 붕괴는 각각 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181, SEQ ID NO:1, SEQ ID SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID

NO:2의 247, SEQ ID NO:3의 247, SEQ ID NO:3의 250, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 및 286, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 아미노산 잔기.

[0304] [281] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 붕괴를 포함한다: (i) SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 및 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역, 이 때 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노선 잔기의 아미노 말단 절단인 붕괴는 없다; (ii) SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역, 이 때 적어도 하나의 붕괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 중첩되는 아미노선 잔기의 아미노 말단 절단인 붕괴는 없다.

[0305] [282] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 2개의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역들의 붕괴를 포함하는데, 이 때 각 붕괴는 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고, 및 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역들은 다음으로 이루어지는 선천적으로 위치한 시가 독소 A 서브유닛 영역들로부터 선택된다: SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 유도체에서 동등한 영역.

[0306] [283] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프는 본 명세서에서 기술된 어느 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 붕괴시키지 않는다.

[0307] [284] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적인 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 적어도 하나의 붕괴는 다음으로 이루어지는 군으로부턴 선택된다: D에서 A, D에서 G, D에서 V, D에서 L, D에서 I, D에서 F, D에서 S, D에서 Q, D에서 M, D에서 R, E에서 A, E에서 G, E에서 V, E에서 L, E에서 I, E에서 F, E에서 S, E에서 Q, E에서 N, E에서 D, E에서 M, E에서 R, F에서 A, F에서 G, F에서 V, F에서 L, F에서 I, G에서 A, G에서 P, H에서 A, H에서 G, H에서 V, H에서 L, H에서 I, H에서 F, H에서 M, I에서 A, I에서 V, I에서 G, I에서 C, K에서 A, K에서 G, K에서 V, K에서 L, K에서 I, K에서 M, K에서 H, L에서 A, L에서 V, L에서 G, L에서 C, N에서 A, N에서 G, N에서 V, N에서 L, N에서 I, N에서 F, P에서 A, P에서 G, P에서 F, R에서 A, R에서 G, R에서 V, R에서 L, R에서 I, R에서 F, R에서 M, R에서 Q, R에서 S, R에서 K, R에서 H, S에서 A, S에서 G, S에서 V, S에서 L, S에서 I, S에서 F, S에서 M, T에서 A, T에서 G, T에서 V, T에서 L, T에서 I, T에서 F, T에서 M, T에서 S, V에서 A, V에서 G, Y에서 A, Y에서 G, Y에서 V, Y에서 L, Y에서 I, Y에서 F, Y에서 M, 및 Y에서 T. 또 다른 특정 구체예들에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적인 하나 이상의 아미노산 잔기 치환은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: D에서 A, D에서 G, D에서 V, D에서 L, D에서 I, D에서 F, D에서 S, D에서 Q, E에서 A, E에서 G, E에서 V, E에서 L, E에서 I, E에서 F, E에서 S, E에서 Q, E에서 N, E에서 D, E에서 M, E에서 R, G에서 A, H에서 A, H에서 G, H에서 V, H에서 L, H에서 I, H에서 F, H에서 M, K에서 A, K에서 G, K에서 V, K에서 L, K에서 I, K에서 M, K에서 H, L에서 A, L에서 G, N에서 A, N에서 G, N에서 V, N에서 L, N에서 I, N에서 F, P에서 A, P에서 G, P에서 F, R에서 A, R에서 G, R에서 V, R에서 L, R에서 I, R에서 F, R에서 M, R에서 Q, R에서 S, R에서 K, R에서 H, S에서 A, S에서 G, S에서 V, S에서 L, S에서 I, S에서 F, S에서 M, T에서 A, T에서 G, T에서 V, T에서 L, T에서 I, T에서 F, T에서 M, T에서 S, Y에서 A, Y에서 G, Y에서 V, Y에서 L, Y에서 I, Y에서 F, 및 Y에서 M.

[0308] [285] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 붕괴(들)는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적인 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, Q 및 R; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, S, 및 K; S12에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; S33에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 C; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; G44에서 A or L; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및

M; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; G46에서 A 및 P; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, M, 및 Q; N48에서 A, G, V, L, M 및 F; L49에서 A, V, C, 및 G; Y49에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 T; F50에서 A, G, V, L, I, 및 T; A51 ; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; V54에서 A, G, I, 및 L; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; G56에서 A 및 P; I57에서 A, G, V, 및 M; L57에서 A, V, C, G, M, 및 F; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; P59에서 A, G, 및 F; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, 및 R; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R; G62에서 A; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; V88에서 A 및 G; I88에서 A, V, C, 및 G; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T104에서 A, G, V, L, I, F, M; 및 N; A105에서 L; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P; S107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P; L108에서 A, V, C, 및 G; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; G110에서 A; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, 및 T; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; G147에서 A; V154에서 A 및 G. R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; L185에서 A, G, V 및 C; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; G187에서 A; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; G264에서 A; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S.

[0309] [286] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 척삭동물에 도입했을 때 예를 들어 그것의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)이 각각 야생형 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 그것의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성된 제24 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자와 비교하여 개선된 체내 내성 및/또는 안정성을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포독성이 아니며, 분자 모이어티는 세포독성이다.

[0310] [287] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 간접적으로 함께 연결된다.

[0311] [288] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 적어도 하나의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과 유래 중쇄 항체도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골 어류(V_HH 또는 V_H 도메인 단편) 유래 중쇄 항체 도메인, IgNAR(면역글로불린 신규 항원 수용체), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단편, 소형 모듈 면역 제제 (SMIP) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴유형III 도메인(10Fn3), 테나신유형 III 도메인 (TNfn3), 안키린 반복 모티프 도메인, 지단백질-수용체-유래 A-도메인(LDLR-A), 리포칼린(안티칼린), 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 단백질-A-유래Z 도메인, 감마-B 결정-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인 (아필린), Sac7d-유래폴리펩타이드(아피틴), Fyn-유래SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된 항체 모방체, 및 어느 전술한 항목의 유전적으로 조작된 대응물로서 결합 기능성을 보유한 것.

[0312] [289] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 필적할만한 촉매활성 수준, (ii) 10,000 피코몰 이하의 반최고치 억제 농도(IC_{50}) 값으로 리보솜 억제 활성, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 나타낼 수 있다.

[0313] [290] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 기준 세포-표적화 분자에 필적할만한 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있고, 및/또는 상당한 수준의 세포의 엔도솜 출발 위치로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅 활성을 나타낼 수 있다.

[0314] [291] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여시, 세포-표적화 분자는 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자를 세포외 표적 생체분자의 존재 또는 수준에 대하여 상이한 2개의 서로 다른 세포의 집단에 투여했을 때, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 유형에 대한 CD_{50} 보다 적어도 3배이하의 CD_{50}에서 세포독성 세포-표적화 분자의 결하 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 세포 유형에 대하여 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 특정 구체예들에서, 그 구성원들이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 상기 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 상기 제2 세포 집단의 구성원들에 대한 상기 제1 세포 집단의 상대적인 세포-표적화 분자의 세포독성의 효과는 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예들에서, 그 구성원들이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 상기 결합 영역의 상당한 양의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 상기 세포의 제2집단에 대한 상기 제1 세포 집단의 구성원들에 대한 세포-표적화 분자의 상대적인 세포독성 효과는 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예들에서, 표적 생체 분자 양성 제1 세포 집단, 및 그 구성원들이 세포 표면에서 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자의 상당한 양을 발현하지 않는 세포의 제2집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여시, 세포의 제2집단의 구성원들에 대한 제1 세포 집단의 상대적인 세포독성 효과는 적어도 3배 더 크다.

[0315] [292] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 300nM 이하의 반 최고치 억제 농도(CD_{50}) 값으로 세포독성을 보일 수 있도, 및/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0316] [293] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위해 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 포매된 또는 삽입된 이종성 CD8+ T-세포 에피토프를 전달할 수 있다.

[0317] [294] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 분자 모이어티를 포함한다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함하거나 그것으로 구성될 수 있다. 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 적어도 하나의 아미노산을 포함하며 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기에 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 융합되어 연속 폴리펩타이드를 형성한다.

[0318] [295] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된 세포독성 분자 모이어티를 포함한다. 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 예를 들어 당업자에게 알려진 및/또는 본원에 기술된 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제와 같은 세포독성제이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 세포독성 분자 모이어티는 10,000, 5,000, 1,000, 500, 또는 200pM 미만의 농도에서 세포독성이다.

[0319] [296] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있다: CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원(PSMA), 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 루이스-Y, CD19, CD21, CS1/SLAMF7, CD33, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단 수용체(ROR1 또는 NTRKR1), 탄산 탈수효소 IX(CA9), 엽산 결합 단백질(FBP), 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 루이스-Y2, VEGFR, Alpha Vbeta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, FAP, 테나신, CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRIP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원(CEA), 전립선 특이 항원(PSA), 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 인간 아스파르틸(아스파라긴) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나제 연관 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원(BTA), CD38, CD15, CD23, CD45(단백질 타이로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, IL-1R(인터류킨-1 수용체), mrp-14, NKG2D 리간드, 프로그램된 사멸-리간드 1(PD-L1), 시글렉-8, 시글렉-10, CD143, CD14, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FceRIa, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80,

CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자(선택적으로 폴리펩타이드와 복합됨), MHC 클래스 II 분자(선택적으로 펩타이드와 복합됨), CD284(TLR4), CD107-Mac3, CD195(CCR5), HLA-DR, CD16/32, CD282(TLR2), CD11c, 및 상기 어느 하나의 면역원성 단편.

[0320] [297] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 직접적으로 또는 간접적으로 이황화 결합이 아닌 적어도 하나의 공유 결합에 의해 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 직접적으로 또는 간접적으로 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 연결되어 단일의 연속 폴리펩타이드를 형성한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다.

[0321] [298] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 최소 퓨린-절단 부위에서 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노산 절단이 아니다. 특정 구체예들에서, 최소 절단 부위에서의 돌연변이는 R/Y-x-x-R 퓨린 절단 모티프에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 및/또는 치환이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 적어도 하나의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2및 4-6)의 248-251 또는 시가 유사 독소 2(SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 A 서브유닛의 247-250, 또는 어느 시가 독소 A 서브유닛에서 동등한 아미노산 서열 위치에 선천적으로 위치한 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 돌연변이는 아르기닌 잔기를 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환하는 것이다.

[0322] [299] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입되었을 때 그 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 각각 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함한다는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로 구성된 제25 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 필적할만한 세포독성을 보일 수 있다.

[0323] [300] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 하나 이상의 결합 영역(들)은 SEQ ID NO: 39-245의 어느 하나에 표시된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0324] [301] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 SEQ ID NO: 39-245의 어느 하나에 표시된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 2 이상의 결합 영역들은 각각 SEQ ID NO: 39-245의 어느 하나에 표시된 동일한 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0325] [302] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 SEQ ID NO: 19-255, 259-278, 및 288-748의 어느 하나를 포함한다.

[0326] [303] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 SEQ ID NO: 252-255, 259-278, 및 288-748의 어느 하나에 표시된 아미노산 서열로 나타낸 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다.

[0327] [304] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 적어도 하나의 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다.

[0328] [305] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 결합 영역을 포함한다.

[0329] [306] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 크다.

[0330] [307] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)을 보유하는 한, 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 결합 영역을 포함한다.

[0331] [308] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 기술된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 보유하는 한, 예를 들어 적어도 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa, 또는 그보다 더 큰 질량을 가지는 분자 모이어티

와 같은 상대적으로 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0332] [309] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 효능을 나타내며(즉 특정 양성 표적 세포 유형에 도입되었을 때 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 또는 50nM의 세포-표적화 분자 농도에서 세포 집단의 1%보다 더 큰 세포 사멸을 보이지 않음), 세포에 도입되었을 때 아미노 말단을 가지고 결합 영역 및 세포-표적화 분자의 아미노 말단에 또는 근위에 위치하지 않은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 제26 세포-표적화 분자와 같은 기준 분자의 세포독성에 비교하여 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸로의 더 큰 하위세포 라우팅 효율을 나타낼 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 제26 세포-표적화 분자는 KDEL 계열의 어떤 카르복시 말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하지 않는다.

[0333] [310] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 또 다른 특정 구체예들에서, 분자 모이어티는 자연적으로 발생하는 시가 독소의 시가 독소 a2 단편으로부터 유도된 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0334] [311] 본 발명의 구체예들은 어떤 자연적으로 발생하는 시가 홀로톡신(holotoxin) 또는 시가 독소 A 서브유닛을 그 범위에 포함하도록 의도되지는 않았다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 자연적으로 발생하는 시가 독소 B 서브유닛을 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 천연 시가 독소 B 서브유닛의 기능적 결합 도메인을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어지는 어떤 폴리펩타이드도 포함하지 않는다. 그보다는, 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛 유래 영역들은 세포-표적화를 유발시키기 위하여 이종 결합 영역과 기능적으로 연관된다.

[0335] [312] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 SEQ ID NO:25에 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 이로 이루어지지 않는다는 단서에 의해 제한된다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자가 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 선천적 위치 53에서 포매된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 GILGFVFTL(SEQ ID NO:25)을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하지 않는다는 단서에 의해 제한된다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자가 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 SEQ ID NO:25에 표시된 폴리펩타이드를 포함하지 않는다는 단서에 의해 제한된다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자가 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 어느 포매된 또는 삽입된 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 어떤 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드도 포함하지 않는다는 단서에 의해 제한된다.

[0336] [313] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자가 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 링커가 직접적으로 또는 간접적으로 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 사이에서 융합되고, 또 결합 영역은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대하여 아미노 말단에 위치한 SEQ ID NO:247에 표시된 링커를 포함하지 않는다는 단서에 의해 제한된다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자는 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 링커가 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 사이에 융합된 SEQ ID NO:247에 표시된 링커를 포함하지 않는다는 단서에 의해 제한된다.

[0337] [314] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자는 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 SEQ ID NO: 259-278 및 287에 표시된 폴리펩타이드을 포함하지 않거나 필수적으로 이것들로만 이루어지지 않는다는 단서에 의해 제한된다.

[0338] [315] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 사이에 융합된 어느 이종성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함하지 않는다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 간에 융합된 어떤 이종성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물도 포함하지 않는다.

[0339] [316] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 표적 세포는 수지상 세포 유형과 같은 전문적 항원제시 세포가 아니다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자는 전문적 항원 제시 세포로 발현되지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자는 전문적 항원 제시 세포와 상당한 양으로 물리적으로 연관되지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자는 전문적 항원 제시 세포와 물리적으로

연관되지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자는 치료될 척삭동물 대상 내에서 어느 전문적 항원 제시 세포의 세포 표면에서 상당한 양으로 발현되지 않는다.

[0340] [317] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 어느 아미노산과 직접적으로 연관되지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 어느 내부 아미노산 잔기와 직접적으로 연관되지 않는데, 그것은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단 또는 카르복시 말단 아미노산 잔기가 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물에 직접적으로 연결될 수 있다는 뜻이다.

[0341] [318] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 아미노산 잔기 19-183에 대응하는 인간 CD4의 단편은 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 CD4, I형 막횡단 당단백질의 단편을 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 면역 세포 표면 공동수용체(co-receptor)를 포함하지 않는다.

[0342] [319] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 면역 세포 표면 수용체의 단편을 포함하는 카르복시 말단 결합 영역을 포함하지 않는다.

[0343] [320] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 2의 포매된, 또는 삽입된 이종 에피토프들을 포함한다.

[0344] [321] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대해 상대적으로 다음의 세트들로부터 선택된 아미노산 잔기 치환의 세트를 포함하지 않는다: (1) R248H 및 R251H; (2) R248G및 R251G; (3) A246G, S247A, A253G, 및 S254A; 및 (4) A246G, S247A, R248G, R251G, A253G, 및 S254A.

[0345] [322] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛의 247-252에 선천적으로 위치한 영역의 결실을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛의 245-247 및 253-255에 선천적으로 위치한 영역의 결실을 포함하지 않는다.

[0346] [323] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 시가 독소군의 구성원의 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대해 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 적어도 하나의 아미노선 잔기 결실, 삽입, 또는 치환으로부터 선택된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대한 상대적인 돌연변이는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 세포독성 활성을 감소 또는 제거하지만 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 세포 내재화 촉진 및/또는 하위 세포 구획(들)로의 세포내 라우팅 지시와 같은 적어도 하나의 다른 시가 독소 이펙터 기능을 보유한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대한 상대적인 돌연변이는 예를 들어, SEQ ID NO:1-18에서 A231E, N75A, Y77S, Y114S, E167D, R170A, R176K, W202A, 및/또는 W203A와 같은 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환으로부터 선택된다.

[0347] [324] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (i) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 존재하는 다음으로부터 선택된 세포의 하위 구획으로의 라우팅: 시토졸, 소포체, 및 리소좀; (ii) 조기 엔도솜 구획으로부터 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 프로테아좀으로의 에피토프-화물의 세포내 전달; 및/또는 (iii) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 조기 엔도솜 구획으로부터 MHC 클래스 I 분자로의 에피토프의 세포내 전달을 할 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 표면에서 MHC 클래스 I 분자에 의한 제시를 위한 CD8+ T-세포 에피토프의 세포내 전달을 할 수 있다.

[0348] [325] 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단 위치에서 및/또는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단 위치에서 항원 및/또는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 나타내는 어떤 추가적인 외인성 물질도 포함하지 않는다.

[0349] [326] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 리간드를 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 케모카인(chemokine) 또는 TNF-관련 세포자멸사-유발 리간드(TNF-related apoptosis-inducing ligand: TRAIL) 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 케모카인 또는 인간 TRAIL을 포함하지 않으며 그의 수용체 결

합 단편도 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 면역글로불린형 결합 영역은 리간드도 그의 수용체 결합 단편도 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 면역글로불린형 결합 영역은 케모카인도 TNF-관련 세포자멸사-유발 리간드(TRAIL)도 그의 수용체 결합 단편도 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 CC 케모카인도 그의 수용체 결합 단편도 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 CC 케모카인CCL2를 포함하지 않는다(Bose S et al., *Arch Pharm Res* 36: 1039-50 (2013)). 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서,결합 영역은 인간, CC 케모카인CCL2도 그이 수용체 결합 단편도 및 아미노산 StxA의 75-247로 이루어지는 카르복시 말단, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드도 포함하지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자 의 또 다른 특정 구체예들에서, 결합 영역은 아미노산 StxA(SEQ ID NO:2)의 75-247로 이루어지는 카르복시 말단, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 융합된 인간, CC 케모카인 CCL2도 그의 수용체 결합 단편도 포함하지 않는다. 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 인간 TRAIL도 그의 수용체 결합 단변도 포함하지 않는다.

[0350] [327] 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 252-255, 259-278, 및 288-748의 어느 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO:25 및/또는 SEQ ID NO:247을 포함하지 않는다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO:287을 포함하거나 본질적으로 이것으로만 이루어지지 않는다.

[0351] [328] 구체예 세트 #1 내지 #20의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 세포-표적화 분자가 구체예 세트 #1 내지 #20의 위에 기술된 모든 변형에 대하여 SEQ ID NO:287에 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어지는 않는다는 단서에 의하여 제한된다.

[0352] [329] 본 발명은 또한 본 발명의 세포-표적화 분자 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물, 및 본원에 추가로 기술된 바와 같이 본 발명의 방법에서의 그러한 세포 표적화 분자 또는 이를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명의 특정 구체예들은 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 조성물과 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 제공한다.

[0353] [330] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 위의 세포-표적화 분자의 어느 하나 및 세포-유형, 조직, 장기, 질환, 장애, 상태 및/또는 환자에 대한 진단적으로 유용한 정보와 같은 정보의 수집을 위한 검출촉진제를 포함하는 진단 조성물이 있다. 또 다른 특정 구체예들은 상기 검출촉진제가 이종 에피토프-펩타이드 화물인 본 발명의 세포-표적화 분자이고 그리고 상기 세포-표적화 분자는 이종 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다.

[0354] [331] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 조성물 외에도, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 이의 단백질 구성요소를 인코딩 할 수있는 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 범위 내에 있고, 본 발명의 폴리 뉴클레오티드 및 본 발명의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포는 예를 들어 재조합 발현에 의하여 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 단백질 구성요소 또는 그의 단편을 생산하는 방법들에서 사용될 수 있다.

[0355] [332] 본 발명은 또한 고체 기질에 고정된(immobilized) 본 발명의 어느 조성물을 포괄한다. 그러한 본 발명의 조성물의 배열은 예를 들어 본원에 기술된 바와 같이 분자 스크리닝(screening) 방법에 사용될 수 있다.

[0356] [333] 본 발명의 특정 구체예들 중에 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 세포내로 전달하는 방법이 있고, 상기 방법은 세포를 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그 조성물(예: 본 발명의 약학적 또는 진단 조성물)과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0357] [334] 본 발명의 특정 구체예들 중에 세포를 외인적으로 투여된 MHC 클래스 I 분자에 복합된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 제시하도록 세포를 유도하는 방법이 있는데, 상기 방법은 세포를 시험관내 또는 체내에서 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 단계를 포함하며, 그것은 CD8+ T-세포 에피토프, 및/또는 그의 조성물(예: 본 발명의 그러한 세포-표적화 분자를 포함하는 약학 또는 진단 조성물)을 포함한다.

[0358] [335] 본 발명의 특정 구체예들 중에 CD8+ T-세포 에피토프 MHC 클래스 I 분자 복합체를 통한 표적 세포에 대한 면역세포-매개 반응을 유도하는 방법이 있는데, 상기 방법은 표적 세포를 시험관내 또는 체내에서 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 단계를 포함하며, 그것은 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 그의 조성물(예: 본 발명의 그러한 세포-표적화 분자를 포함하는 본 발명의 약학 또는 진단 조성물)을 화물로서 포함한다. 특정 구체예들에 대하여, 면역 반응은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: 사이토카인의 CD8+ 면역세포 분비, 표적 세포에서 세포독성 T-림프구(CTL) 유도 성장 정지, 표적 세포의 CTL-유도 괴사, 표적 세포의 CTL-유도 세포자멸사, 표적 세포가 아닌 다른 세포의 면역 세포-매개 사멸.

[0359] [336] 본 발명의 특정 구체예들 중에 CD8+ 면역 세포와 표적 세포의 세포간 결합의 방법이 있는데, 상기 방법은 표적 세포를 CD8+ 면역 세포의 존재하에 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 단계 또는 표적 세포를 하나 이상의 CD8+ 면역 세포와 접촉시키는 다음 단계를 포함한다. 특정 구체예들에 대하여, 접촉 단계는 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 접촉 단계는 예를 들어 세포-표적화 분자를 척삭동물, 척추동물 및/또는 포유류에 투여하는 것과 같이 체내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 세포간 결합은 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 세포간 결합은 체내에서 일어난다.

[0360] [337] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 척삭동물 내에서 조직 유전자 좌를 시딩(seeding)하기 위한 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 조성물이 있다.

[0361] [338] 특정 구체예들에서, 본 발명의 방법은 척삭동물 내에서 조직 유전자 좌를 시딩하기 위한 것으로 상기 방법은 척삭동물에 대해 본 발명의 세포-표적화 분자, 본 발명의 약학적 조성물, 및/또는 본 발명의 진단 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 방법은 척삭동물 내에서 악성, 질환 및/또는 염증 조직인 조직 유전자 좌의 "시딩" 방법이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 방법은 질환 조직, 종양 괴사, 암 성장, 종양, 감염된 조직 또는 비정상 세포 덩어리로 이루어진 군으로부터 선택된 조직을 포함하는 척삭동물 내에서의 조직 유전자 좌의 "시딩" 방법이다. 특정 구체예들에 대하여, 척삭동물 내에서 조직 "시딩"을 위한 방법은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 회물을 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자를 척삭동물에 투여하는 단계를 포함한다: MHC 클래스 I 복합체에서 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 본래 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포에 의해 발현된 어느 단백질 내에 본래 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포의 전사체 및/또는 프로테옴 내에 본래 존재하지 않는 펩타이드.

[0362] [339] 또한 본 발명은 세포(들)를 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 사멸 방법을 제공한다. 특정 구체예들에 대하여 세포(들)를 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 또 다른 특정 구체예들에 대하여, 세포(들)를 접촉시키는 것은 체내에서 일어난다. 세포 사멸 방법의 또 다른 구체예들에 대하여, 상기 방법은 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자의 세포외 존재 및/또는 발현 수준에 대하여 상이한 세포의 혼합물을 접촉시킬 때 세포(들) 및/또는 세포 유형(들)을 다른 세포(들) 및/또는 세포 유형(들)보다 우선적으로 선택적으로 죽일 수 있다.

[0363] [340] 본 발명은 또한 필요로 하는 환자에 있어서 질병, 장애 및/또는 상태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 필요로 하는 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 방법을 사용하여 치료될 질병, 장애 또는 상태는 다음으로부터 선택된다: 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 또는 미생물 감염. 이 방법의 특정 구체예들에 대하여, 치료될 암은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: 골암, 유방암, 중추/말초 신경계 암, 소화기암, 생식세포암, 선암, 두경부암, 혈액암, 신장-요로 암, 간암, 폐/흉막암, 전립선암, 육종, 피부암 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 방법의 특정 구체예에 있어서, 치료될 면역 장애는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환과 관련된 면역 장애이다: 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 크론병, 당뇨병, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독 증후군, HIV 관련 질병, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염 및 혈관염.

[0364] [341] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 조성물이 있다. 본 발명의 특정 구체예들 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방은 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명의 조성물의 용도가 있다.

[0365] [342] 암, 종양, 성장 이상 및/또는 면역 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 조성물의 사용은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0366] [343] 본 발명의 특정 구체예들은 환자에 있어서 면역 치료를 사용하여 암을 치료하는 방법을 포함하는데, 상기 방법은 필요로 하는 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0367] [344] 암, 종양, 성장 이상 및/또는 면역장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 어느 조성물의 용도는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 구체예들 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방은 위한 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물이 있다. 본 발명의 특정 구체예들 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방은 위한 의약의 제조에 있어서 본

발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물의 용도가 있다.

[0368] [345] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포 내로 하나 이상의 추가적 외인성 물질을 전달하기 위한 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 조성물이 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 하나 이상의 추가적 외인성 물질을 세포 내로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 외인성 물질을 세포(들)의 내부로 전달하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포(들)를 시험관내 또는 체내에서 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물 및/또는 진단 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 외인성 물질을 필요로 하는 환자에 있어서 세포(들)의 내부로 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 세포-표적화 분자를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는데, 이 때 표적 세포(들)는 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되었다.

[0369] [346] 진단, 예후(prognosis) 및/또는 질병, 장애, 및/또는 상태의 특성화를 위한 본 발명의 어느 조성물(예: 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 또는 진단 조성물)의 용도는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0370] [347] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물을 사용하여 세포를 검출하는 방법이 있고, 상기 방법은 세포를 상기 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물과 접촉시키고 상기 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물의 존재를 검출하는 단계를 포함한다. 특정 구체예들에 대하여, 세포(들)를 접촉하는 단계는 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 세포(들)를 접촉하는 단계는 체내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 세포(들)를 검출하는 단계는 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에 대하여, 세포(들)를 검출하는 단계는 체내에서 일어난다.

[0371] [348] 예를 들어 본 발명의 진단 조성물은 척삭동물 대상자에게 검출촉진제를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 조성물을 투여한 후 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 존재를 시험관내 또는 체내에서 검출하는 것으로 체내에서 세포를 검출하는데 사용될 수 있다.

[0372] [349] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 추가적 외인성 물질을 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자외 물리적으로 결합된 세포 내로 전달하는데 활용될 수 있다. 또한 본 발명은 세포(들)를 시험관내 또는 체내에서 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물 및/또는 진단 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 추가적 외인성 물질을 세포 내로 전달하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 외인성 물질은 필요로 하는 환자에 있어서 세포(들)의 내부로 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자(세포독성이 있든지 없든지)를 투여하는 단계를 포함하는데, 이 때 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되었다.

[0373] [350] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 T-세포 에피토프펩타이드를 세포 내로 전달하는 방법이 있고, 상기 방법은 세포를 이종 T-세포 에피토프-펩타이드 화물 및/또는 그의 조성물(예: 본 발명의 약학적 또는 진단 조성물)과 연관된 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0374] [351] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 척삭동물 내에서 조직 유전자 좌를 "시딩"하는 방법이 있으며, 상기 방법은 척삭동물에 본 발명의 세포-표적화 분자, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 본 발명의 진단 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 조직 유전자 좌를 "시딩"하기 위한 본 발명의 방법들은 악성, 질병 또는 염증 조직을 포함하는 조직 유전자 좌를 "시딩"하기 위한 것이다. 또 다른 특정 구체예들에서, 조직 유전자 좌를 "시딩"하기 위한 본 발명의 방법들은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 조직을 포함하는 조직 유전자 좌를 "시딩"하기 위한 것이다: 질병 조직, 종양 덩어리, 암성장, 종양, 감염 조직, 또는 비정상 세포 덩어리. 또 다른 특정 구체예들에서, 조직 유전자 좌를 "시딩"하기 위한 본 발명의 방법들은다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함하는 세포-표적화 분자, 본 발명의 약학적 조성물, 또는 진단 조성물을 척삭동물에 투여하는 것을 포함한다: MHC 클래스 I 복합체에서 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 본래 제시되지 않는 펩타이드, 표적 세포의 프로테옴 내에 본래 존재하지 않는 펩타이드, 시딩이 될 부위의 세포외 미세 환경에 본래 존재하지 않는 펩타이드, 표적화될 종양 덩어리 또는 표적될 감염 조직에 본래 존재하지 않는 펩타이드.

[0375] [352] 질병, 장애, 및/또는 상태의 진단, 예후 및/또는 특성화를 위한 본 발명의 어느 조성물의 용도는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 구체예들 중에는 질병, 장애, 또는 상태의 진단, 예후, 또는 특성화에 유용한 정보의 수집을 위한 본 발명의 검출촉진제 및/또는 조성물(예: 진단 조성물)을 포함하는 본 발명의 세포-표

적화 분자를 사용하는 방법이 있다. 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물을 사용하여 세포(또는 그 하위세포 구획)를 검출하는 방법이 있으며, 상기 방법은 세포를 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물에 접촉시키고 상기 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물의 존재를 검출하는단계를 포함한다. 특정 구체예들에서, 세포(들)를 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에서, 세포(들)를 접촉시키는 단계는 체내에서 일어난다. 특정 구체예들에서, 세포(들)를 검출하는 단계는 시험관내에서 일어난다. 특정 구체예들에서, 특정 구체예들에서, 세포(들)를 검출하는 단계는 체내에서 일어난다. 또 다른 특정 구체예들에서, 상기 방법은 세포-표적화 분자를 유기체에 투여 후 하나 이상의 영상화 절차들을 사용하여 상기 유기체 내에서 세포-표적화 분자의 위치를 검출하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 것과 같이 검출촉진제를 혼입하는 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 관련된 약학적 조성물에 의해 잠재적으로 치료가능한 질병들을 특성화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자 및 그의 조성물(예: 본 발명의 약학적 조성물 및 진단 조성물), 및 본 발명의 방법들은 환자가 본 발명의 약학적 조성물에 반응하는 군에 속하는가의 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그의 조성물은 세포 표면에 전달된 이종 에피토프-펩타이드 화물을 제시하는 세포들을 파악하기 위해서 그리고/또는 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 이종 에피토프-펩타이드를 제시하는 세포들을 함유하는 대상들을 파악하기 위하여 사용될 수 있다.

[0376] [353] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 분자를 생산하는 방법이 있으며, 상기 방법은 예를 들어 *P. magnus* 유래의 프로틴 L 또는 유도체 및 그의 결합 도메인 단편들과 같은 박테리아 세포벽 단백질 도메인 상호작용을 사용하여 본 발명의 분자 또는 폴리펩타이드 구성요소를 정제하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 상기 방법의 정제 단계는 SEQ ID NO: 29-38에 표시된 폴리펩타이드의 어느 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다.

[0377] [354] 본 발명의 특정 구체예들 중에는 본 발명의 물질의 적어도 하나의 조성물을 포함하는 키트, 및 선택적으로, 사용을 위한 포장 및 사용설명서가 있다. 상기 키트는 시약 및 샘플 또는 대상자에게서 세포 유형(예: 종양세포)을 검출하기 위한 도구들을 더 포함할 수도 있다.

[0378] [355] 본 발명의 상기 및 기타 특징들, 장점들 및 이점들은 다음의 설명, 첨부된 청구범위 및 첨부된 도면들과 관련하여 더 잘 이해될 것이다. 이하에서 다음의 결합 또는 제거를 거부하는 어떠한 설명도 없는 한, 본 발명의 전술 한 요소는 본 발명의 다른 구체예를 만들기 위해 자유롭게 개별적으로 조합되거나 제거될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0379] [356] 도 1a 및 도 1b는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물(다이아몬드 꼴로 표시)을 포함하는 예시적인 세포-표적화 분자를 나타낸다. 이들 예시적인 세포-표적화 분자 각각은 다음 특성들의 조합을 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다: 탈면역화 돌연변이(수평의 줄무늬로 표시된 영역), 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프(수직의 줄무늬로 표시된 영역), 및 때때로 붕괴된 또는 결여된 프로테아제 부위(점선으로 표시). "N" 및 "C"는 각자 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단 및 카르복시 말단을 나타낸다. 이들 예시적인 세포-표적화 분자들은 때때로 회색의 수직 점선으로 표시된 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 부위라는 제3의 특성을 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다.

[357] **도 1a** 및 **도 1b**의 예시적인 분자의 묘사는 본 발명의 제한된 세트의 구조적 특징들의 특정한 일반적인 배치를 설명하기 위한 것이다. 이들 예시적인 분자들은 본 발명의 분자의 어느 구조적 특징 및/또는 성분의 배열을 전적으로 결정하고자 하는 것은 아니며 또한 그렇게 해석되어서도 안되는 것으로 이해되어야 한다. 도 1a 및 도 1b의 개략도에 도시된 특징의 상대적 크기, 위치 또는 수는 단순화되었다. 예를 들어, 내인성 에피토프 영역의 포매된 이종 에피토프 및 붕괴들의 상대적 위치는 고정되어 있지 않다. 유사하게, 내인성 에피토프 영역들의 포매된 이종 에피토프들 및 붕괴들의 전체 숫자는 고정되어 있지 않다. 본 발명의 분자들의 특정 구체예들은 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그보다 많은 붕괴와 같이 단일의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 내에 복수의 붕괴된 내인성 에피토프 영역들을 포함하는데, 이 때 이들 붕괴된 내인성 에피토프 영역들은 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단의 퓨린-절단 모티프와 중첩되거나 또는 그 안에 있눈 붕괴들을 포함하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 전체에 걸쳐 분포될 수 있다(WO 2016/196344). 본 발명의 특정 구체예들은, 예를 들어 카르복시 말단에서 어느 붕괴된 퓨린-절단 모티프로의 위치에서와 같이 시가 독소 A1 단편 또는 그 유도체의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에서의 내인성 에피토프 영역들의 붕괴를 포함한다. 도 1a 및 도 1b의 개략도는 본 발명의 어느 구체예에서 분자 구조의 상대적인 크기에 관한 어느 정보를 정확하게 묘사하기 위한 것이 아니다.

[358] **도 2**는 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)가 "대조군" 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv-1(SEQ ID NO:258)과 필적할 수 있는 2개의 상이한 세포 유형에 대한 세포독성을 나타내는 것을 보여준다. 각각의 세포 유형에 대한 표적 양성 세포의 생존율(%)을 각 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 상용 대수에 대하여 그래프로 도시한다.

[359] **도 3**은 전달된 세포-표적화 분자, 음성 대조군과 비교하여 표적 양성 암세포에 의해 MHC 클래스 I 분자와 복합된 CD8 + T-세포 에피토프 -펩타이드의 세포-표면 제시를 보여준다. 도 3은 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252) 또는 음성 대조군인 C2 에피토프-펩타이드 화물을 결여한 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258)로 처리된 세포 세트들의 유동 세포 분석(flow cytometric analysis)인 TCR-STAR™ 분석법의 결과들을 오버레이 그래프로 도시한다. 표적 양성 세포의 FACS 세포 카운트는 세포 표면, MHC 클래스 I 분자(인간 HLA-A2) 표시 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 복합체의 존재를 나타내는 RLU(relative light unit, 상대조명단위)로서 PE-STAR™ 멀티머 시약으로부터의 광신호에 대하여 플롯(plotting)되었다. 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)로 처리된 표적 양성 세포는 그들의 표면에서 MHC 클래스 I 분자들과 복합된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내었는데(상단 그래프), 부모 세포-표적화 분자(SLT-1A-DI-FR::scFv1 (SEQ ID NO:258)는 세포 표면에서 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내지 않았다(하단 그래프).

[360] **도 4**는 크기 배제 크로마토그래피(SEC: size exclusion chromatography)로 분석된 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2 (SEQ ID NO:252)의 준비된 샘플에 존재하는 분자들의 크기와 비율을 도시한다. SEC 분석에서 SEC 컬럼을 통과한 후 용리된 물질의 280nm 파장에서의 자외선의 흡광도는 밀리리터(mL) 단위의 분량 체적에 대해 mAU(밀리-흡광도 단위, milli-absorbance unit)로 플롯되었다. 소프트웨어를 사용하여 280nm 트레이스의 개별 피크와 280nm에서 자외선의 각 피크의 최대 흡광도의 분획 체적(fraction volume)을 확인하였다.

[361] **도 5**는 환원 조건 하에서 겔-로딩(gel-loading)을 위해 제조된 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)의 준비된 샘플의 전기 영동후 쿠마시-염색, 도데실황산나트륨, 폴리아크릴아미드 겔(SDS-PAGE)을 보여준다. 도 5는 환원된 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2 (SEQ ID NO:252)의 크기가 약 55kDa이었음을 나타낸다.

[362] **도 6**은 시가 독소 A 서브유닛 유래, 세포-표적화 분자에 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 융합시킨 것이 표적 양성 세포에 대한 세포-표적화 분자의 세포독성 활성을 유의하게 손상시키지 않았음을 보여준다. 세포의 생존율(%)을 단백질 농도의 상용대수에 대하여 플롯되었다. 도 6은 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)가 어떤 이종 CD8+ T-세포 에피토프펩타이드도 결여한 부모 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:280)의 세포독성에 유사한 세포독성을 나타낸 세포-사멸 분석의 결과를 그래프로 도시한다.

[363] **도 7**은 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)가 특정 농도 범위에서 표적 양성 세포들에 대하여 특이적이었던 세포-사멸 분석 결과를 그래프로 도시한다. 세포의 생존율(%)이 단백질 농도의 상용대수에 대하여 플롯되었다. 결합 영역 scFv2의 표적 생체 분자의 세포-표면 발현에 대해 음성인 세포들은 표적 양성 세포에 대한 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)의 CD_{50} 값의 정확한 측정을 위하여 사용된 분자 농도 범위에 대하여 도6에 도시된 바와 같이 SLT-1A::scFv1::C2 (SEQ ID NO:278)에 의해 사멸되지 않았다(약 100% 세포 생존율).

[364] **도 8**은 음성 대조군과 비교하여 표적 양성 암세포에 의해 MHC 클래스 I 분자와 복합된 세포-표적화 분자 전달, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 보여준다. 도 8은 음성대조군 또는 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1::C2 (SEQ ID NO:278) 또는 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:281)로 처리된 세포들의 세트의 TCR-STAR™ 분석, 유동 세포 계측 분석 결과를 오버레이 그래프로 보여준다. 표적 양성 세포들의 형광활성 세포분류(fluorescence-activated cell sorting: FACS) 유동 세포 분석 세포수가 세포-표면 MHC 클래스 I 분자(인간 HLA-A2) 표시 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 복합체를 나타내는 상대조명단위(RLU)로서 PE-STAR™ 멀티머 시약으로부터의 광신호에 대하여 플롯되었다. 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)로 처리된 표적 양성 세포들은 그들의 세포 표면성에 MHC 클래스 I 분자와 복합된 C2 에피토프-펩타이드를 나타내었는데(상단 그래프), 관련된 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:281)로 처리된 표적 양성 세포들은 세포 표면에 C2 에피토프-펩타이드를나타내지 않았다(하단 그래프).

[365] **도 9**는 음성 대조군에 비교하여 표적 양성 암세포에 의한 MHC 클래스 I 분자와 복합된 세포-표적화 분자 전달, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 그래프로 도시한다. 도 9에서, 상이한 처리를

받은 세포 세트에 상응하는 RLU에서 PE-STAR™ 멀티머 시약의 통합적인 평균 형광 강도("iMFI", 양성군(positive population)의 형광과 양성율(percent positive)의 곱)를 그래프로 나타냈다. 도 9는 외인성 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21) 대조군, "비활성 SLT-1A::scFv"(SEQ ID NO:282) 또는 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270)로 처리된 세포들의 TCR-STAR™ 분석, 유동 세포 분석의 결과들을 보여준다. 외인적으로 투여된 C2 펩타이드(위와 같이 (SEQ ID NO:21))는 펩타이드 로딩 증강제("PLE", Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)와 조합되었다. 펩타이드 로딩 증강제(Peptide Loading Enhancer: PLE) 처리와 조합된 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21)는 양성대조군을 제공하며, 외인적으로 투여된 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21)는 세포에 진입하지 않고 세포-표면 MHC 클래스 I 분자 위에 적재될 수 있다. 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270)로 처리된 표적 양성 세포들은 그들의 세포 표면에서 MHC 클래스 I 분자와 복합된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내었는데, 외인성 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)만으로 또는 부모 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:282)로 처리된 동일한 세포들은 세포 표면에 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내지 않았다.

[366] 도 10은 음성 대조군에 비교하여 상이한 배양시간(4시간 또는 16시간)에 대해 표적 양성 암세포에 의해 MHC 클래스 I 분자와 복합된 세포-표적화 분자 전달, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 그래프로 보여준다. 도10은 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1::C2 (SEQ ID NO:278) 또는 음성대조군으로 처리된 세포 세트의 TCR-STAR™ 분석, 유동 세포 계측 분석의 결과들을 오버레이로 보여준다. 표적 양성 세포의 FACS 세포 카운트가 세포-표면, MHC 클래스 I 분자(인간 HLA-A) 표시 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 복합체를 나타내는 RLU로서 PE-STAR™ 멀티머 시약으로부터의 광신호에 대해 플롯되었다. 본 발명의 예시적 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv1::C2 (SEQ ID NO:278)로 처리된 표적 양성 세포들이 4시간(상단 그래프) 또는 16 시간(하단 그래프) 배양 지속 후에 그들의 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자에 복합된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내었다.

[367] **도 11**은 음성 대조군과 비교하여 표적 양성 암세포에 의해 MHC 클래스 I 분자와 복합된 세포-표적화 분자 전달 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 그래프로 도시한다. 도11은 음성 대조군 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv5::C2(SEQ ID NO:274), 또는 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv5(SEQ ID NO:283)로 처리된 세포 세트들의 TCR-STAR™ 분석, 유동 세포 분석 결과를 오버레이로 보여준다. 표적 양성 세포의 FACS 세포 카운트가 세포-표면, MHC 클래스 I 분자(인간 HLA-A) 표시 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 복합체를 나타내는 RLU로서 PE-STAR™ 멀티머 시약으로부터의 광신호에 대해 플롯되었다. 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv5::C2(SEQ ID NO:274)로 처리된 표적 양성 세포들이 그들의 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자와 복합된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내었고(상단 그래프), 한편, 부모 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv5(SEQ ID NO:283)로 처리된 표적 양성 세포들은 그들의 세포 표면에 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내지 않았다(하단 그래프).

[368] **도 12**는 음성 대조군에 비교하여 표적 양성 암세포에 의해 MHC 클래스 I 분자와 복합된 세포-표적화 분자 전달 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 그래프로 도시한다. 도 12는 음성대조군 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277), 또는 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv7(SEQ ID NO:286)로 처리된 세포 세트들의 TCR-STAR™ 분석, 세포 유동 분석 결과들을 오버레이로 보여준다. 표적 양성 세포의 FACS 세포 카운트가 세포-표면, MHC 클래스 I 분자(인간 HLA-A2) 표시 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 복합체를 나타내는 RLU로서 PE-STAR™ 멀티머 시약으로부터의 광신호에 대해 플롯되었다. 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277)로 처리된 표적 양성 세포들은 그들의 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자에 복합된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내었고(상단 그래프), 한편 부모 세포-표적화 분자 SLT-1A::scFv7(SEQ ID NO:286)로 처리된 표적 양성 세포들은 세포 표면에 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)를 나타내지 않았다.

[369] **도 13**은 시험된 각 조건에 대해 플롯된 스팟의 수 또는 분비 세포의 수와 함께 인터페론 감마 ELIspot 분석(Interferon Gamma ELIspot assay)으로부터의 결과를 그래프로 도시한다. 각 샘플에 대해 표적 양성 인간 암세포를 세포-표적화 분자 또는 음성 대조군으로 전처리 한 다음, ELISPOT 분석을 수행하기 전에 24시간 동안 인간 PBMC (HLA-A2 혈청형)와 함께 배양하였다. 도13은 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270)가 PBMC에 의한 사이토카인 분비를 촉진하였고, 한편 부모 세포-표적화 분자 "

비활성 SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:282)로 처리한 것은 "완충제 단독(buffer only)"의 음성 대조군 처리와 거의 같은 수준에서 인터페론 감마 분비의 백그라운드 수준만 야기했다. "표적 양성 세포주 G + PBMC(Target positive Cell Line G + PBMCs)"보여진 모든 샘플들이 세포주 G의 종양 세포들과 PBMC의 공동 배양을 포함하였다는 것을 가리킨다.

[370] **도 14**는 시험된 각 조건에 대해 RLU로 플롯된 루시페라제 활성을 갖는 세포간 T 림프구(T 세포) 활성화 분석으로부터의 결과를 그래프로 도시한다. 각 샘플에 대해, 표적 양성 인간 암세포들은 세포-표적화 분자 또는 음성 대조군으로 전치리되고, 세포 표면에 제시된 인간 MHC 클래스 I 분자(HLA-A2) F2 에피토프(SEQ ID NO:25) 복합체를 특이적으로 인식하고, 그리고 루시퍼라제 발현을 유도하는 활성화된 T-세포(NFAT) 전사 반응 요소의 핵 인자(루시퍼라제-리포터-트랜스펙션(luciferase-reporter-transfected))를 포함하는 인간 T-세포 수용체(TCR)을 발현하는 인간 J76 T-세포로 18시간 동안 배양되었다. T-세포에서의 NFAT 활성을 나타내는 표본의 루시페라제 활성을 제조사의 지침에 따라 One-Glo™ 루시페라제 분석 시스템 시약을 사용하여 측정하였다. 도 14는 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 "비활성SLT-1A::scFv6::F2"(SEQ ID NO:276)로 전처리된 표적 양성 종양 세포들이TCR 인식 및 NFAT 신호전달을 통한 T-세포 활성화의 형태로 분자간 반응을 자극하였음을 보여주고, 한편, 부모 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv6"(SEQ ID NO:285)으로 표적 양성 세포들을 처리한 것은 "완충제 단독"의 음성 대조군 처리와 거의 같은 수준에서 광신호의 백그라운드 수준만 초래하였다. 표기 "표적 양성 세포주 F + 리포터 T 세포(Target positive Cell Line F+Reporter T cells)"는 전술한 모든 샘플이 상기 기재된 바와 같이 루시퍼라제-리포터가 J76 T- 세포(HLA-A2 혈청형)로 형질 전환된 세포주 G의 종양 세포의 공동 배양을 포함함을 나타낸다.

[371] **도 15**는 IFN-γ ELISA 분석 결과를 "완충제 단독"의 샘플로부터의 데이터는 검은색으로, 세포-표적화 분자 처리 샘플은 회색으로 나타낸 그래프로 도시한다. Y축은 밀리리터당 피코그램(pg/mL)으로 보고된 공배양(coculture)으로부터의 상층액(supernatant)에 존재하는 IFN-γ의 정량화를 나타낸다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 영양강화된(enriched) 인간 PBMC로 구성되었다. 사용된 종양 세포는 세포주 I었고, "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)으로 전처리되었다. 도 16은 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)으로, 그러나 "완충제 단독"은 아닌, 배양 후 표적 양성 세포들과 공배양 PBMC가 PBMC 중의 활성화된 T-세포 를 나타내는 인간 IFN-γ 분비의 유도를 야기하는 것을 보여준다.

[372] **도 16**은 공배양 실험의 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존도 분석(Luminescent Cell Viability Assay) 결과를 "완충제 단독"의 샘플로부터의 데이터는 검은색으로, 세포-표적화 분자 처리 샘플은 회색으로 나타낸 그래프로 도시된다. Y축은 RLU로서 "완충제 단독"의 음성 대조군의 퍼센트로서 표현된 부착 세포 생존도의 정량화를 나타낸다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 영양강화된 인간 PBMC로 구성되었다. 사용된 종양 세포는 세포주 I었고, "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)으로 전처리되었다. 도 16은 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)으로, 그러나 "완충제 단독"은 아닌, 배양 후 표적 양성 세포들과 공배양 PBMC가 부착 세포들의 생존도 퍼센트의 커다란 감소로 나타나는 것으로 보여지는 바와 같이 종양 세포 사멸을 야기한다는 것을 보여준다.

[373] **도 17**은140시간의 공배양 실험 동안의 서로 다른 시점들에서의 군집된 면역 세포들의 수를 "완충제 단독"의 샘플은 검은색으로 세포-표적화 분자 처리 샘플은 회색으로 플롯한 그래프이다. 세포들은 본 명세서에서 기술된대로 수행된 IncuCyte® S3 Live-Cell 영상화 분석을 사용하여 계수되었다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 영양강화된 인간 PBMC로 구성되었다. 사용된 종양 세포는 세포주 I었고, "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)으로 전처리되었다. 100 마이크론(micron)을 넘는 관련된 세포의 양 및 PBMC 군집의 양은 공배양에서 발생하는 면역 세포 활성화를 나타낸다. 시간에 따른 세포들과 군집들의 양(면역 세포 클러스터링 행동(behavior)의 지속성)도 공배양에서 발생한 면역 세포 활성화를 나타낸다.

[374] **도 18**은 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:254)의 3개의 상이한 농도로 처리된3개의 상이한 세포 유형들부터의 데이터의 IFN-γ ELISA 분석 결과를 회색으로, 그리고 전달을 위한 어떤 C2 에피토프-펩타이드 화물도 결여된 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:256)를 사용한 대조군 처리로부터의 데이터를 검은색으로 표시한 그래프를 도시준다. Y축은 pg/mL로 보고된 공배양 실험으로부터의 상층액에 존재하는 IFN-γ의 정량화를 나타낸다. X 축은 4 가지 다른 실험 조건을 보여주는데, PBMC가 없는 공배양, 공배양 이전의 종양 세포의 "완충제 단독 처리", 100nm 분자로 종양 세포 처리, 500nm 분자로 종양 세포 처리의 4가지 실험 조건들을 보여준다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 풍부화된 인간 PBMC로 구성되었다. 종양 세포들은 세포주 I, J, 또는 K의 것이 사용되었고, "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254) 또는 "비활성 SLT-1A-DI-

1::scFv8"(SEQ ID NO:256)로 전처리되었다. 처리에서 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자의 농도가 0에서 100 및 500nM로 올라감에 따라 공배양에서 분비된 인간 IFN-γ의 양도 증가한다(예: 400 또는 600pg/mL 위로). 이 결과는 "완충제 단독 처리" 또는 밀접하게 관련된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)가 결여된 기준 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8"(SEQ ID NO:256)의 어느 쪽도 공배양 48시간 후에 IFN-γ 분비를 유도할 수 없었다는 것을 나타낸다. "+ PBMC"는 종양 세포와 PBMC의 공배양과 관련된 샘플을 나타낸다.

[375] **도 19**는 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:254)의 3개의 상이한 농도로 처리된 3개의 상이한 세포 유형들부터의 데이터로 공배양 실험의 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존도 분석 결과를 회색으로, 그리고 전달을 위한 어떤 C2 에피토프-펩타이드 화물도 결여된 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:256)를 사용한 대조군 처리로부터의 데이터를 검은색으로 표시한 그래프를 도시한다. Y축은 RLU로 표시한 부착세포 생존도의 정량화를 나타낸다. X축은 4 가지 다른 실험 조건을 보여주는데, PBMC가 없는 공배양, 공배양 이전의 종양 세포의 "완충제 단독 처리", 100nm 분자로 종양 세포 처리, 500nm 분자로 종양 세포 처리의 4가지 실험 조건들을 보여준다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 영양강화된 인간 PBMC로 구성되었다. 종양 세포들은 세포주 I, J, 또는 K의 것이 사용되었고, "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254) 또는 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8"(SEQ ID NO:256)로 전처리되었다. 처리군에서 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254)의 농도가 0에서 100 및 500 nM로 올라감에 따라 부착세포 생존도는 50% 이하로 떨어진다. 이 결과는 "완충제 단독 처리" 또는 밀접하게 관련된 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)가 결여된 기준 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8"(SEQ ID NO:256)의 어느 쪽도 96 시간의 공배양 동안 유의한 세포사멸을 일으킬 수 없었다는 것을 보여준다. "+ PBMC"는 종양 세포와 PBMC의 공배양과 관련된 샘플을 나타낸다.

[376] **도 20**은 IFN-γ ELISA 및 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존도 분석(Luminescent Cell Viability Assay)들로부터의 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:255)로 종양세포를 전처리한 공배양 실험 결과들을 회색으로, 그리고 전달을 위한 어떤 C2 에피토프-펩타이드 화물도 결여된 촉매활성의 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:257)를 사용한 대조처리군으로부터의 데이터를 검은색으로 표시한 그래프로 도시한다. 공배양 세포는 C2-제한 PBMC 및 인간 종양 세포가 영양강화된 인간 PBMC로 구성되었다. 사용된 종양 세포는 세포주 I이었고, 촉매활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255) 또는 촉매 활성 대조군 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8(SEQ ID NO:257)로 전처리되었다. 좌측 그래프에서 Y축은 pg/mL로 보고된 공배양 실험으로부터의 상층액에 존재하는 IFN-γ의 정량화를 나타낸다. 우측 그래프에서, Y축은 Y 축은 RLU로 부착 세포 생존율의 정량화를 나타낸다. 두 그래프 모두 X 축은 4 가지 다른 실험 조건을 보여주는데, PBMC가 없는 공배양, 공배양 이전의 종양 세포의 "완충제 단독 처리", 30nm 분자로 종양 세포 처리, 100nm 분자로 종양 세포 처리의 4가지 실험 조건들을 보여준다. 처리에서 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2 (SEQ ID NO:255)의 농도가 0에서 30 및 100nM로 올라감에 따라 공배양에서 분비된 인간 IFN-γ의 양도 200 pg/mL 위로 올라가고, 부착 세포 생존율은 밀접하게 관련된 어느 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21) 화물이 결여된 촉매-활성 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8(SEQ ID NO:257)로 처리한 것보다 감소되었다. 대조군 분자는 공배양에서 PBMC에 의한 인간 IFN-γ 분비를 유도하지 않았고, 주어진 분자 처리 농도에 대해 본 발명의 예시적인 분자만큼 시간 경과에 따라 종양 세포 생존율을 감소시키지 않았다. "+ PBMC"는 종양 세포와 PBMC의 공배양과 관련된 샘플을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0380] [377] 본 발명은 도면들에 대하여 예시적이고 비제한적인 구체예들 및 참고문헌들을 사용하여 하기에서 더욱 상세하게 설명된다. 그러나 본 발명은 많은 상이한 형태로 구체화될 수 있으며 하기에서 설명되는 구체예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 이들 구체예들은 본 개시가 철저하고 그리고 본 발명의 범위를 당업자에게 전달하기 위하여 제공된다. 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수 있도록, 특정 용어들이 아래에 정의된다. 추가적인 정의들은 본 발명의 상세한 설명 내에서 발견될 수 있다.

[0381] [378] 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 용어 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는한 단수 및 복수 대상을 모두 포함한다.

[0382] [379] 본 명세서 및 청구 범위에 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 두 종 A 및 B를 언급 할 때 A 및 B 중 적어도 하나를 의미한다. 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, A, B 및 C와 같은 두 종 이상을 의미할 때 A, B 또는 C 중 적어도 하나를 의미하거나 A, B 또는 C의 모든 조합 중 적어도 하나를 의미한다(각 종 단수 또는 복수 가능성 있음).

[0383] [380] 본 명세서 전반에 걸쳐, "포함하다(comprise)"라는 단어 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 기

재된 정수(또는 구성요소들) 또는 정수들(또는 구성요소들)의 군의 포함을 의미하는 것으로 이해될 것이며, 다른 어느 정수(또는 구성요소들) 또는 정수들(또는 구성요소들)의 군을 배제하는 것을 의미하는 것이 아니다.

[0384] [381] 본 명세서 전반에 걸쳐, "포함하는(including)"이라는 용어는 "포함하지만 이에 국한되지 않는"을 의미하는 것으로 사용된다. "포함하는" 및 "포함하지만 이에 국한되지 않는"은 상호교환적으로 사용된다.

[0385] [382] 용어 "아미노산 잔기" 또는 "아미노산"은 단백질, 폴리펩타이드 및/또는 펩타이드에 혼입된(incorporated) 아미노산에 대한 언급을 포함한다. 용어 "폴리펩타이드"는 아미노산 또는 아미노산 잔기의 어느 중합체(polymer)를 포함한다. 용어 "폴리펩타이드 서열"은 물리적으로 폴리펩타이드를 포함하는 일련의 아미노산 또는 아미노산 잔기를 의미한다. "단백질"은 하나 이상의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 "사슬"을 포함하는 거대 분자이다. "펩타이드"는 약 15 내지 20 아미노산 잔기보다 작은 크기의 작은 폴리펩타이드이다. 용어 "아미노산 서열"은 길이에 따라 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 물리적으로 포함하는 일련의 아미노산 또는 아미노산 잔기를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에 개시된 폴리펩타이드 및 단백질 서열은 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로의 순서를 나타내는 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여있다.

[0386] [383] 용어 "아미노산", "아미노산 잔기", "아미노산 서열" 또는 폴리펩타이드 서열은 자연적으로 발생하는 아미노산(L 및 D 이소스테리오머(isosteriomer) 포함)을 포함하며, 달리 제한되지 않는한, 또한 셀레노시스테인, 필로린, N-포르밀메티오닌 감마-카르복시글루탐산, 히드록시프롤린하이퓨신, 피로글루타민산 및 셀레노메티오닌과 같은 일반적인 천연 아미노산들과 같은 방식으로 기능하는 천연 아미노산들의 알려진 유사체들을 포함한다(Young T, Schultz P, *J Biol Chem* 285: 11039-44 (2010); Davis L, Chin J, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13: 168-82 (2012); Bohike N, Budisa N, *FEMS Microbiol Lett* 35: 133-44 (2014); Chin J, *Annu Rev Biochem* 83: 379-408 (2014); Nagata K et al., *Bioinformatics* 30: 1681-9 (2014); Pott M et al., *ACS Chem Biol* 9: 2815-22 (2014); Ho J et al., *ACS Synth Biol* 5: 163-71 (2016); Wang Y, Tsao M, *Chembiochem* 17: 2234-9 (2016)). 본 명세서에서 언급되는 아미노산은 하기 표 A와 같이 약칭으로 기술된다.

[0387] [표 A]

[0388]

명칭	3글자	1글자
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르트산 또는 아스파르트산염	Asp	D
시스테인	Cys	C
글루타민산 또는 글루탐산	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글라이신	Gly	G
히스티딘	His	H
아이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
리신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
타이로신	Try	Y
발린	Val	V

[0389] 표 A. 아미노산 명명법

[0390] [384] 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩타이드 영역, 단백질 또는 분자의 아미노산 잔기에 관한 "보존적 치환(conservative substitution)"이라는 어구는 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩타이드 영역, 단백질 또는 분자의 아미노산 구성의 변화를 의미하는데, 전반적인 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩타이드 영역, 단백질 또는 분자의 기능 및 구조를 실질적으로 변화시키지 않는 것을 뜻한다(Creighton, *Proteins: Structures and Molecular*

Properties (W. H. Freeman and Company, New York (2nd ed., 1992))).

[0391] [385] 본 발명의 목적을 위하여, 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역을 언급할 때 "유도된(derived from)"이라는 어구는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역이 "부모(parental)" 단백질에서 본래 발견되는 고도로 유사한 아미노산 서열을 포함하고, 부모 분자의 특정 기능(들) 또는 구조(들)가 실질적으로 보존되는 한 특정 아미노산 잔기 부가 결실, 절단, 재배열, 또는 다른 변경을 본래의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역에 대해 상대적으로 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 당업자는 당업계에 공지된 기술, 예를 들어 단백질 서열 정렬 소프트웨어를 사용하여 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역이 유도된 부모 분자를 확인할 수 있을 것이다.

[0392] [386] 본 발명의 목적을 위하여, 폴리펩타이드 영역과 관련하여 용어 "말단(terminus)", "아미노 말단"또는 "카르복시 말단"은 추가적인 아미노산 잔기가 그 영역 밖에서 펩타이드 결합에 의해 결합되는지 여부에 관계없이 그 영역의 영역 경계를 가리킨다. 다른 말로 하면, 그 영역이 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합되는지 여부에 관계없이 폴리펩타이드 영역의 말단들이다. 예를 들어, 2개의 단백질성 영역들, 예를 들어 펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함하는 융합 단백질은 예를 들어 결합 영역과 같이 다른 단백질성 영역의 시작을 나타내는 위치 252에서의 아미노산 잔기에 대한 잔기 251의 펩타이드 결합에도 불구하고 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노산 잔기 251에서 끝나는 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역을 가질 수 있다. 이 사례에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역의 카르복시 말단은 잔기 251을 가리키는데, 그것은 융합 단백질의 말단이라기보다 내부 영역 경계를 나타낸다. 그래서 폴리펩타이드 영역에 대하여 "말단", "아미노 말단", 및 "카르복시 말단"은, 경계가 물리적으로 말단이든지 또는 더 큰 연속적인 펩타이드 사슬 내에 포매된 내부 위치이든지, 폴리펩타이드 영역의 경계를 가리킨다.

[0393] [387] 청구된 발명의 목적을 위하여 및 시가 독소 폴리펩타이드 서열 또는 시가 독소 유래 폴리펩타이드에 대하여 "야생형(wild-type)"이라는 용어는 예를 들어 그 시가 독소 단백질 서열(들)이 가장 빈번히 발생하는 변종들 중 하나인 병원성 박테리아와 같은 일반적으로 생물 종에서 발견되는 자연적으로 발생하는 시가 독소 단백질 서열(들)을 가리킨다. 이것은 여전히 자연적으로 발생하는 것이긴 하지만 적어도 하나의 시가 독소 단백질 변종을 포함하는 그 종의 자연적으로 발생하는 개별 유기체의 통계적으로 강력한 수의 샘플을 추출할 때 주어진 종의 개별 유기체의 1 퍼센트 미만에서 발견되는 빈번하지 않게 발생하는 시가 독소 단백질 서열에 대조된다. 자연 환경 밖의 자연 분리물(isolate)의 클론 확장(분리물이 유기체이거나 또는 생물학적 서열 정보를 포함하는 분자인지 여부에 무관하게)은 클론 확장이 그 종의 자연적으로 존재하지 않는 새로운 서열 다양성을 도입하지 않고 그리고/또는 서로에 대한 서열 변종들의 상대적인 비율을 변화시키지 않는한 자연 발생 요구 사항을 변경하지 않는다.

[0394] [388] 청구 된 발명과 관련된 "연관된(associated)", "연관(associating)", "연결된(linked)" 또는 "연결(linking)"이라는 용어는 분자의 2 이상의 성분들이 단일 분자를 형성하기 위하여 결합(join), 부착(attach), 연결(connect) 또는 달리 결합된 상태 또는 2 분자들 간의 연관, 연결, 부착 및/또는 어느 다른 연결을 만드는 것에 의하여 단일 분자를 형성하기 위하여 두 분자를 연관시키는 작용을 가리킨다. 예를 들어, 용어 "연결된(linked)"은 단일 분자를 형성하도록 하나 이상의 원자 상호작용에 의하여 연관된 2 이상의 성분들을 가리키는데, 원자 상호작용은 공유적 및/또는 비공유적일 수 있다. 두 성분간의 공유적 연관의 비제한적 예는 펩타이드 결합 및 시스테인-시스테인 이황화 결합을 포함한다. 두 분자 성분들간의 비공유적 연관의 비제한적인 예는 이온 결합을 포함한다.

[0395] [389] 본 발명의 목적을 위하여 용어 "연결된(linked)"은 단일 분자가 형성되도록 하나 이상의 원자 상호작용에 의해 연관된 2 이상의 분자 성분들을 가리키며, 원자 상호작용은 적어도 하나의 공유결합을 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "연결(linking)"은 위에서 기술된 것과 같의 연결된 분자를 만드는 작용을 가리킨다.

[0396] [390] 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "융합된(fused)"은 펩타이드 결합인 적어도 하나의 공유 결합에 의해 연관된 2 이상의 단백질성 성분들을 가리키는데, 펩타이드 결합이 카르복실산 그룹의 탄소 원자의 참여를 포함하든지 또는 예를 들어 α-카본, β-카본, ɣ-카본, σ-카본 등과 같은 다른 탄소 원자를 포함하든지 상관이 없다. 함께 융합된 2개의 단백질성 구성요소들의 비제한적인 사례는 펩타이드 결합을 통하여 폴레펩타이드에 융합된 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는데 생성된 분자가 단일의 연속적인 폴리펩타이드가 되는 경우이다. 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "융합"은 위에서 서술한 것과 같이 융합된 분자를 생성하는 작용으로 예를 들어 번역되었을 때 단일 단백질성 분자를 생산하는 때의 유전적 영역의 재조합 융합으로부터 생성된 융합 단백질과 같은 것이다.

[0397] [391] "::" 기호는 그 전후의 폴리펩타이드 영역들이 물리적으로 함께 연결되어 연속적인 폴리펩타이드를 형성

하는 것을 의미한다.

[0398] [392] 본 명세서 전체에서, "이중특이적(bispecific)"이란 용어는 상이한 세포외 표적 생체분자에 결합시키거나 또는 비중첩 또는 중첩 에피토프(예를 들어, 2가 이중 파라토프 분자) 상관없이 2개 이상의 상이한 에피토프에 동일한 세포외 표적 생체분자에 결합시키는 분자를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0399] [393] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "발현된(expressed)", "발현하는(expressing)" 또는 "발현한다(expresses)" 및 이의 문법적 변이는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산의 단백질로의 번역을 의미한다. 발현된 단백질은 세포내에서 유지되거나, 세포표면막의 성분이 되거나, 세포외 공간으로 분비될 수 있다.

[0400] [394] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 상당한 양의 세포외 표적 생체분자를 하나 이상의 세포 표면에서 발현하는 세포는 "표적 양성 세포" 또는 "표적+ 세포"이고, 특정한 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 세포이다. 상당한 양의 표적 생체분자가 하기에 정의되어 있다.

[0401] [395] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 기호 "α"는 기호 다음의 생체분자에 결합할 수 있는 면역글로불린형 결합 영역을 약칭한다. 기호 "α"는 10^{-5} 이하의 해리 상수(K_D)로 기술된 결합 친화도를 갖는 기호 다음의 생체분자에 결합하는 그의 능력에 기초하여 면역글로불린형 결합 영역의 기능적 특징을 지칭하는데 사용된다.

[0402] [396] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "중쇄 가변(V_H) 도메인" 또는 "경쇄 가변(V_L) 도메인"은 각각 어느 항체 V_H 또는 V_L 도메인(예: 인간 V_H 또는 V_L 도메인)은 물론 대응되는 천연 항체(예: 천연 쥐의V_H or V_L 도메인 유래 인간화된V_H or V_L 도메인)의 적어도 질적인 항체 결합 능력을 보유한 어느 유도체를 가리킨다. V_H 또는 V_L 도메인은 3개의 CDR 또는 ABR에 의해 간섭된(interrupted) "프레임워크" 영역으로 구성된다. 프레임워크 영역은 항원의 에피토프에 대한 특이적 결합을 위한 CDR 또는 ABR을 정렬시키는 역할을 한다. 아미노 말단에서 카르복시 말단까지 V_H 및 V_L 도메인들은 모두 다음의 프레임워크(FR) 및 CDR 영역 또는 ABR 영역들을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4; 또는 유사하게 FR1, ABR1, FR2, ABR2, FR3, ABR3, 및 FR4. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "HCDR1", "HCDR2", 또는 "HCDR3"은 각각 V_H 도메인에서 CDR 1, 2, 또는 3을 지칭하는데 사용되며, 용어 "LCDR1", "LCDR2", 및 "LCDR3"은 각각 V_L 도메인에서 CDR 1, 2, 또는 3을 지칭하는데 사용된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "HABR1", "HABR2", 또는 "HABR3"은 각각 V_H 도메인에서 ABR 1, 2, 또는 3을 지칭하는데 사용되며, 용어 "LABR1", "LABR2", 및 "LABR3"은 각각 V_L 도메인에서 ABR 1, 2, 또는 3을 지칭하는데 사용된다. 낙타과 V_HH 단편, 연골 어류의 IgNAR, V_{NAR} 단편, 특정 단일 도메인 항체들 및 그 유도체들에 대하여, 동일한 기본 배열을 포함하는 단일 중쇄 가변 도메인이 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "HCDR1," "HCDR2," 또는 "HCDR3"은 각각 단일 중쇄 가변 도메인에서 CDR 1, 2, 또는 3을 가리키는데 사용될 수 있다.

[0403] [397] 본 발명의 목적을 위하여 용어 "이펙터(effector)"는 알로스테리 효과(allosteric effect) 및/또는 하나 이상의 요인들을 채용하는 것을 야기하는 세포독성, 생물학적 신호전달, 효소 촉매 작용, 하위세포 라우팅, 및/또는 분자간 결합과 같은 생물학적 활성을 제공하는 것을 의미한다. 예를 들어, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소, 시가 독소 구성요소, 및/또는 그 단편에 존재하는 하나 이상의 생물학적 활성을 제공한다.

[0404] [398] 본 발명의 목적을 위하여, "시가 독소 이펙터 폴리펩타이드", "시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역" 및 "시가 독소 이펙터 영역"이라는 어구는 폴리펩타이드, 또는 폴리펩타이드 영역이 적어도 하나의 시가 독소 기능을 나타낼 수 있는 시가 독소 군의 구성원의 적어도 하나의 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역을 가리킨다.

[0405] [399] 본 발명의 목적을 위하여 결합 영역을 기술하는 "이종성(heterologous)"이라는 용어는 예를 들어 폴리펩타이드인 이종 결합 영역이 어느 천연 시가 독소의 일부분으로 발견되지 않는 폴리펩타이드인 것과 같이 자연적으로 발생하는 시가 독소가 아닌 다른 원천으로부터의 결합 영역임을 의미한다.

[0406] [400] 본 발명의 목적을 위하여 CD8+ T-세포 에피토프를 기술하는 "이종성"이라는 용어는 CD8+ T-세포 에피토프가 (1) 예를 들어 이종 폴리펩타이드가 천연 시가 독소의 어느 A 서브유닛의 부분으로서 발견되지 않는다고 할 때와 같이, 자연적으로 발생하는 시가 독소의 A 서브유닛, 및 (2) 선행기술의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드와 다른 원천으로부터 유래하였음을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드에 대하여 "이종성"이라는 용어는 변형될 세포-표적화 분자(부모 분자)에서 초기에 일

어나지 않으나, 본 명세서에 기술된 것과 같이 포매, 융합, 삽입 및/또는 아미노산 치환으로든, 또는 변형된 세포-표적화 분자를 생성하기 위한 어느 다른 공학적 수단으로든, 분자에 추가된 펩타이드 서열을 가리킨다. 그 결과는 본래의 변형되지 않은 세포-표적화 분자에 대해 외인성인 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 변형된 세포-표적화 분자이며, 그것은 변형되지 않은 세포-표적화 분자(부모 분자)에서 CD8+ T-세포 에피토프가 존재하지 않았다는 뜻이다. '이종' CD8+ T-세포 에피토프는 결합 영역에 대해 자생적이거나 또는 이종성일 수 있다.

[0407] [401] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프는 또한 세포-표적화 분자의 결합 영역에 대해 이종성인데, 예를 들어 이종 에피토프는 결합 활성에 요구되지 않는 것이고 결합 영역의 결합 활성을 제공하는 최소한의 결합 영역 구조의 일부 구조가 아닌 것이다. 예를 들어, 면역글로불린에 본래 존재하지 않는 CD8+ T-세포 에피토프는 그것이 면역글로불린형 결합 영역의 결합 활성을 위하여 요구되지 않고 면역글로불린형 결합 영역의 결합 활성을 제공하는 최소한의 결합 영역 구조의 일부 구조가 아니면 그 면역글로불린으로부터 유도된 면역글로불린형 결합 영역에 대해 이종성이다.

[0408] [402] 청구된 발명의 목적을 위하여, CD8+ T-세포 에피토프를 기술하는 것으로서 "이종성"이라는 용어는 (1) 자연적으로 발생하는 시가 독소의 A 서브유닛, 및 (2) 이종성 구성요소를 포함하는 세포-표적화 분자의 결합 영역과 다른 원천을 의미한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 야생형 시가 독소 A1 단편; 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편; 및/또는 세포-표적화 분자의 성분으로서 사용되는 선행 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 이미 존재하지 않는 CD8+ T-세포 에피토프펩타이드이다.

[0409] [403] 청구된 발명의 목적을 위하여 CD8+ 면역 세포에 의한 "세포간 결합(intercellular engagement)"이라는 어구는 예를 들어 다른 세포의 사멸, 다른 면역 세포들의 채용 또는 활성화(예: 사이토카인 분비), CD8+ 면역 세포의 성숙화, CD8+ 면역 세포의 활성화와 같이, CD8+ 면역 세포에 의한 면역 반응의 활성화를 나타내는 방식으로 상이한 세포에 대해 반응하는(예를 들어 다른 세포가 하나 이상의 pMHC I를 나타내는 것을 감지함으로써) CD8+ 면역 세포를 가리킨다.

[0410] [404] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 분자의 기능적 활성을 기술할 때 "CD8+ T-세포 에피토프 전달"이라는 용어는 분자가 세포내에서 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 분자의 단백질성 부분의 프로테아좀 절단(proteasomal cleavage)을 야기할 수 있는 하위세포 구획에 국소화(localizing)시키는 생물학적 활성을 제공한다는 것을 의미한다. 분자의 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 기능은 분자가 외인적으로 투여된 세포의 표면상에서의 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 MHC 제시를 관찰하는 것으로 분석되거나 또는 분석이 하나 이상의 그의 엔도솜 구획에서 상기 분자를 포함하는 세포로 시작되었다. 일반적으로 분자가 CD8+ T-세포 에피토프를 프로테아좀으로 전달하는 능력은 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 분자의 초기 위치가 세포의 조기 엔도솜 구획인 곳에서 결정될 수 있고, 그리고 상기 분자는 에피토프-펩타이드를 세포의 프로테아좀에 전달하는 것이 실증적으로 밝혀졌다. 그런데 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 능력은 또한 분자가 세포외 위치에서 시작하는 곳에서 결정될 수 있고, 직접적으로 또는 간접적으로 에피토프를 세포내로 전달하고, 및 세포의 프로테아좀으로 전달하는 것이 실증적으로 밝혀졌다. 예를 들어, 특정 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 분자들은 예를 들어 세포내 진입으로 세포에 들어간 후와 같은 경우 세포의 엔도솜 구획을 통과한다. 대안적으로 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 활성은 세포외 위치에서 시작하는 분자에 대하여 관찰될 수 있는데, 그에 의해 분자는 세포의 어떤 엔도솜 구획으로도 들어가지 않고 대신 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 분자가 세포에 들어가서 T-세포 에피토프-펩타이드를 세포의 프로테아좀에 전달하는데, 이는 아마도 "CD8+ T-세포 에피토프 전달" 분자가 그 자신의 라우팅을 그 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 성분의 프로테아좀 절단을 야기할 수 있는 하위세포 구획으로 지시하기 때문이다.

[0411] [405] 본 발명의 목적을 위하여 시가 독소 이펙터 기능은 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역에 의해 부여된 생물학적 활성이다. 시가 독소 이펙터 기능들의 비제한적인 예는 세포 진입 촉진; 지질막 변형; 세포 내재화 촉진; 클라트린-매개 세포내이입(clathrin-mediated endocytosis) 촉진; 골지, 소포체, 시토졸과 같은 다양한 세포내 구획으로의 세포내 라우팅 지시; 화물로 세포내 라우팅 지시; 리보솜 기능(들) 억제; 예를 들어 N-글리코시다제 활성 및 리보솜의 촉매적 억제와 같은 촉매 활성; 단백질 합성 감소, 카스파제 활성 유도, 이펙터 카스파제 활성화, 세포증식억제 효과 유발, 및 세포독성을 포함한다. 시가 독소 촉매 활성은 예를 들어, 리보솜 비활성화, 단백질 합성 억제, N-글리코시다제 활성, 폴리뉴클레오타이드:아데노신 글리코시다제 활성, RNAse 활성 및 DNAse 활성 등을 포함한다. 시가 독소들은 리보솜 비활성화 단백질(ribosome inactivating protein, RIP)들이다. RIP는 핵산, 폴리뉴클레오사이드(polynucleoside), 폴리 뉴클레오타이드, rRNA, ssDNA, dsDNA, mRNA(및 polyA) 및 바이러스성 핵산을 탈퓨린화(depurinate) 시킬 수 있다(Barbieri L et al., *Biochem J* 286: 1-4 (1992); Barbieri L et al., *Nature* 372: 624 (1994); Ling J et al., *FEBS Lett*

345: 143-6 (1994); Barbieri L et al., *Biochem J* 319: 507-13 (1996); Roncuzzi L, Gasperi-Campani A, *FEBS Lett* 392: 16-20 (1996); Stirpe F et al., *FEBS Lett* 382: 309-12 (1996); Barbieri L et al., *Nucleic Acids Res* 25: 518-22 (1997); Wang P, Tumer N, *Nucleic Acids Res* 27: 1900-5 (1999); Barbieri L et al., *Biochim Biophys Acta* 1480: 258-66 (2000); Barbieri L et al., *J Biochem* 128: 883-9 (2000); Brigotti M et al., *Toxicon* 39: 341-8 (2001); Brigotti M et al., *FASEB J* 16: 365-72 (2002); Bagga S et al., *J Biol Chem* 278: 4813-20 (2003); Picard D et al., *J Biol Chem* 280: 20069-75 (2005)). 일부 RIP는 항바이러스 활성 및 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(superoxide dismutase) 활성을 나타낸다(Erice A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 37: 835-8 (1993); Au T et al., *FEBS Lett* 471: 169-72 (2000); Parikh B, Tumer N, *Mini Rev Med Chem* 4: 523-43 (2004); Sharma N et al., *Plant Physiol* 134: 171-81 (2004)). 시가 독소 촉매 활성은 시험관내 및 체내 모두에서 관찰되었다. 시가 독소 이펙터 활성 분석의 비제한적 예들은 예를 들어 단백질 합성 억제 활성, 탈퓨린화 활성, 세포 증식 억제, 세포독성, 초나선(supercoiled) DNA 이완 활성 및 뉴클레아제(nuclease) 활성과 같은 다양한 활성을 측정한다.

[0412] [406] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 시가 독소 이펙터 기능의 유지(retention)는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 대조군(예: 시가 독소 A1 단편) 또는 동일한 조건하에서 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(예: 시가 독소 A1 단편)을 포함하는 세포-표적화 분자에 필적할 만한 재현 가능한 적절한 정량 분석에 의해 측정된 것과 같이 일정한 수준의 시가 독소 기능 활성을 보일수 있음을 가리킨다. 시가 독소 이펙터의 리보솜 비활성화 또는 리보솜 억제 기능에 대하여, 유지된 시가 독소 이펙터 기능은 시험관내 환경에서 예를 들어 당업자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석을 사용하여 10,000 피코몰 이하의 반 최고치 억제 농도(IC_{50}) 값으로 나타내고 있다. 표적 양성 세포-사멸 분석에서 시가 독소 이펙터의 세포독성 기능에 대하여, 유지된 시가 독소 이펙터 기능은 당업자에게 공지된 또는 본원에 기술된 분석을 사용하여 보인 바와 같이 세포 유형 및 그것의 적절한 세포외 표적 생체분자 발현에 따라 1,000 나노몰(nM)의 IC_{50}을 나타내고 있다.

[0413] [407] 청구된 발명의 목적들을 위하여, 리보솜 억제에 관하여 "동등한(equivalent)"이라는 용어는재현가능성(reproducibility)이 있는 적절한 정량 분석으로 측정된 바와 같이 실증적으로 측정된 수준의 리보솜 억제 활성을 의미하며, 이는 재현되었을 때 동일한 조건하에서 기준 분자(예: 제2 세포-표적화 분자 또는 제3 세포-표적화 분자)의 활성의 10% 이내임을 뜻한다.

[0414] [408] 청구된 발명의 목적을 위하여, 세포독성과 관련하여 "동등한"이라는 용어는 재현 가능성을 갖는 적절한 정량 분석에 의해 측정된 세포 독성의 실증적으로 측정된 수준을 의미하며, 이는 재현되었을 때 동일한 조건하에서 기준 분자(예: 제2 세포-표적화 분자 또는 제3 세포-표적화 분자)의 활성의 10% 이내임을 뜻한다.

[0415] [409] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 세포독성과 관련하여 "약화된(attenuated)"이란 용어는 동일한 조건 하에서 기준 분자가 보이는 CD_{50}의 10 배 내지 100 배의 CD_{50}을 보이는 또는 보였던 분자를 의미한다.

[0416] [410] 일부 샘플의 경우 정확한 곡선 적합(curve fitting)을 위해 필요한 데이터 포인트들을 수집 할 수 없어 IC_{50} 또는 CD_{50}에 대한 정확한 값을 얻을 수 없을 수도 있다. 예를 들어, 이론적으로 50 % 보다 큰 리보솜 억제 또는 세포 사멸이 각각 주어진 샘플에 대한 일련의 농도에서 발생하지 않으면 IC_{50} 및 CD_{50}을 결정할 수 없다. 실시예들에서 기재된 분석과 같은 예시적인 시가 독소 이펙터 기능 분석으로부터의 데이터의 분석에서 기술된 바와 같이 정확한 곡선 적합을 위해 불충분한 데이터는 실제 시가 독소 이펙터 기능의 대표적인 것으로 간주되어서는 안된다.

[0417] [411] 시가 독소 이펙터 기능의 활성을 검출하지 못하는 것은 세포 진입, 하위세포 라우팅 및/또는 효소 활성의 결핍 보다는 부적절한 발현, 폴리펩타이드 접힘(folding), 및/또는 폴리펩타이드 안정성 때문일 수 있다. 시가 독소 이펙터 기능에 대한 분석은 시가 독소 이펙터 기능 활성의 상당한 양의 측정을 위하여 본 발명의 다량의 세포-표적화 분자를 요구하지 않을 수도 있다. 이펙터 기능이 낮거나 없는 근본적인 원인이 단백질 발현 또는 안정성과 관련하여 실증적으로 결정되는 한, 당업자는 시가 독소의 기능적 이펙터 활성이 회복되거나 측정될 수 있도록 당업계에 알려진 단백질 화학 또는 분자 조작 기법을 사용하여 그러한 요인을 보상할 수 있을 것이다. 예로써, 부적절한 세포-기반 발현은 상이한 발현 제어 서열을 사용하여 보상될 수 있을 것이며; 부적절한 폴리펩타이드 접힘 및/또는 안정성은 단백질 등의 3차원 구조를 안정화시키는 비이펙터(non-effector) 영역에서 말단 서열 안정화 또는 보상적 돌연변이로부터 도움을 받을 수 있을 것이다. 개별 시가 독소 기능에 대한 새로운 분석이 가능해질 때 시가 독소 이펙터 영역 또는 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 특정 배수내의 활성인 것에 대한 것과 같이 그들 시가 독소 이펙터 기능들의 어느 수준에 대하여 분석될 수 있을 것

이다. 유의한 활성 차이의 예로 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 활성의 1000배 또는 100배 이하를 가지는 시가 독소 이펙터 영역; 또는 기능적 녹다운(knock-down) 또는 녹아웃(knockout) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교하여 3배에서 30배까지 또는 그 이상의 활성을 가지는 시가 독소 이펙터 영역을 들 수 있다.

[0418] [412] 예를 들어 하위세포 라우팅과 같은 특정 시가 독소 이펙터 기능들은 쉽게 측정되지 않는다. 예를 들어, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 세포독성 및/또는 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 전달하지 못하는 것이 부적절한 하위세포 라우팅 때문인지 구별할 수 있는 일상적인 정량적 분석은 없지만, 시험 가용해지면 그 때는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 적절한 수준의 야생향 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교하여 어느 유의한 수준의 하위세포 라우팅에 대하여 분석될 수 있을 것이다. 그러나 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 시가 독소 A 서브유닛 구성체에 필적할만한 또는 동등한 세포독성을 나타낸다면, 하위세포 라우팅 활성 수준은 적어도 주어진 시험조건하에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛 구성체의 하위세포 라우팅 활성 수준에 각각 필적할만하거나 또는 동등하다고 추론될 수 있다.

[0419] [413] 개별 시가 독소 기능들에 대한 새로운 분석이 가용해지면, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자는 야생적 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 활성의 1000배 또는 100배 이하 이내에 있거나 기능적 녹아웃 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교하여 3배에서 30배까지 또는 그보다 더 큰 활성을 나타내는 것과 같은 시가 독소 가능들의 어느 수준에 대해 분석될 수 있을 것이다.

[0420] [414] 충분한 하위세포 라우팅은 예를 들어 T-세포 에피토프 제시에 기반한 또는 시토졸 및/또는 소포체 국소화된 표적 기질(target substrate)을 포함하는 시가 독소 이펙터 기능에 기반한 세포독성 분석과 같은 세포독성 분석에서 세포-표적화 분자의 시가 독소 세포독성 활성을 관찰함으로써 단지 추론될 수 있다.

[0421] [415] 본 명세서에서 사용된 것과 같이 "상당한(significant)" 시가 독소 이펙터 기능의 유지는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 대조군(예: 시가 독소 A1 단편)과 비교하여 재현성이 있는 적절한 정량적 분석으로 측정된 일정 수준의 시가 독소 기능 활성을 나타낼 수 있음을 가리킨다. 시험관내 리보솜 억제에 대하여 상당한 시가 독소 이펙터 기능은 분석에 사용된 리보솜의 원천(예: 박테리아, 고생물 또는 진핵 생물(조류, 곰팡이, 식물 또는 동물) 원천)에 따라 300pM 이하의 IC_{50}을 보인다. 이것은 촉매적으로 붕괴된 SLT-1A 1-251 이중 돌연변이(Y77S/E167D)에 대해 적절한 100,000pM의 IC_{50}에 비교하여 상당히 더 큰 억제이다. 실험실 세포 배양에서 표적-양성 세포 사멸 분석에서의 세포독성에 대하여, 상당한 시가 독소 이펙터 기능은 결합 영역의 표적 생체분자(들) 및 세포 유형, 특히 세포-유형의 발현 및/또는 적절한 세포외 표적 생체분자(들)의 세포-표면 제시 및/또는 평가되는 분자에 의한해 표적화되는 세포외 에피토프(들)에 따라 100, 50, 30nm 또는 그보다 작은 CD_{50}을 보인다. 이것은 세포주에 따라 100-10,000nM의 CD_{50}을 가지는, 세포 표적화 결합 영역이 없는 시가 독소 A 서브유닛 단독(또는 야생형 시가 독소 A1 단편)에 비교하여 적절한 표적 양성 세포 집단에 대한 상당히 더 큰 세포독성이다.

[0422] [416] 본 발명의 목적을 위하여 및 본 발명의 분자의 시가 독소 이펙터 기능에 대하여, "적정한 활성(reasonable activity)"은 자연적으로 발생하는 시가 독소를 포함하는 분자와 관련하여 본 명세서에서 정의된 것과 같이 시가 독소 이펙터 활성의 적어도 적당한 수준(예: 11배에서 1000배까지)을 가리키며, 상기 시가 독소 이펙터 활성은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 내재화 효율, 시토졸로의 하위세포 라우팅 효율, 표적 세포(들)에 의해 전달된 에피토프의 제시. 리보솜 억제 및 세포독성. 세포독성에 대하여, 적정한 수준의 시가 독소 이펙터 활성은 예를 들어 야생형 시가 독소 구성체가 0.5nM의 CD_{50}을 보일 때(예: 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 세포-표적화 분자) 500nM이하의 CD_{50}을 보이는 것과 같이 야생형 시가 독소 구성체의 1000배 이내에 있는 것을 포함한다.

[0423] [417] 본 발명의 목적을 위하여 및 본 발명의 분자의 세포독성에 대하여, "최적"라는 용어는 야생형 시가 독소 A1 단편(예: 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 특정한 절단 변종) 및/또는 자연적으로 발생하는 시가 독소를 포함하는 분자의 세포독성의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 이내에 있는 시가 독소 촉매 도메인 매개 세포독성의 수준을 가리킨다.

[0424] [418] 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 세포독성이 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 단편에 대해 상대적으로 감소된다하더라도, 실제로는 생물학적 활성-약화된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 사용하는 응용은 최고역가 변종들이 감소된 세포독성-효능 변종에서 최소화되거나 감소되는 바람직하지 않은 효과를 보일 수 있

기 때문에 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 사용하는 것과 동등하거나 또는 더욱 효과적일 수 있다. 야생형 시가 독소들은 매우 강력하여, 단 하나의 독소 분자가 중독된 세포(intoxicated cell)의 시토졸에 도달한 후 또는 아마도 단 40개의 독소 분자가 중독된 세포에 내재화된 후 중독된 세포를 사멸시킬 수 있다. 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드과 비교하여 예를 들어 하위세포 라우팅 또는 세포독성과 같은 상당히 감소된 시가 독소 이펙터 기능을 가진 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드도 예를 들어 표적 세포-사멸, 이종 에피토프 전달 및/또는 특정 세포 및 그들의 하위세포 구획들의 검출을 포함한 응용과 같은 실제 응용을 위해서는 여전히 강력할 수 있다. 또한, 특정한 감소된 활성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 화물(예: 추가적인 외인성 물질 또는 T-세포 에피토프)을 표적 세포의 특정한 세포내 위치 또는 하위세포 구획으로 전달하는데 잠재적으로 특히 유용할 수 있다.

[0425] [419] 분자의 세포독성 활성과 관련하여 "선택적 세포독성(selective cytotoxicity)"이란 용어는 생체분자 표적 양성 세포 집단(예: 표적된 세포-유형)과 비표적 방관자 세포 집단(예: 생체분자 표적 음성 세포-유형) 사이의 상대적인 세포독성의 수준을 가리키는데, 그것은 표적된 세포-유형에 대한 반 최고치 억제 농도(CD_{50}) 값을 비표적된 세포-유형에 대한 CD_{50}으로 나눈 비율로 표현될 수 있으며, 세포독성 선택성의 측정치 또는 비표적된 세포에 대한 표적된 세포의 사멸의 우선적인 정도를 나타내기 위하여 제공될 수 있다.

[0426] [420] 주어진 세포외 표적 생체분자(또는 주어진 표적 생체분자의 세포외 에피토프)의 세포 표면 제시 및/또는 밀도는 본 발명의 특정 세포-표적화 분자가 가장 적합하게 사용될 수 있는 응용에 영향을 줄 수 있다. 세포들 간의 주어진 표적 생체분자의 세포 표면 제시 및/또는 밀도의 차이는 양적 및 질적 양측면 모두에서 본 발명의 주어진 세포-표적화 분자의 세포 내재화 효율 및/또는 세포독성 효능을 변경시킬 수 있다. 주어진 표적 생체분자의 세포 표면 제시 및/또는 밀도의 표적 생체분자 양성 세포들 사이에서 또는 세포 주기 또는 세포 분화의 다른 지점들에서 동일한 세포에 대해서도 크게 다를 수 있다. 특정 세포 또는 세포의 집단에 대하여 주어진 표적 생체분자 및/또는 주어진 표적 생체분자의 특정 세포외 에피토프의 총 세포 표면 제시는 FACS 유동 세포 분석을 포함한 방법과 같은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0427] [421] 본 발명의 목적을 위하여 "세포의 표면에 선천적으로 존재하는 표적 생체분자"라는 어구는 표적 생체분자가 세포에 물리적으로 결합되고 그리고 적어도 표적 생체분자의 일부가 세포외 공간 즉 세포의 표면상으로부터 접근 가능하도록 세포가 자체적인 기제를 사용하여 표적 생체분자를 발현하고 그리고 자체적인 기제를 사용하여 표적 생체분자를 세포 표면에 국소화 시킨다는 것을 의미한다.

[0428] [422] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 폴리펩타이드 내의 폴리펩타이드 영역 또는 특성과 관련하여 "붕괴된(disrupted)", "붕괴(disruption)" 또는 "붕괴하는(disrupting)" 및 그의 문법적 변형들은 영역 내의 또는 붕괴된 특성을 구성하는 적어도 하나의 아미노산의 변경을 가리킨다. 아미노산 변경은 예를 들어 폴리펩타이드 의 아미노산 서열을 변경하는 결실(deletion), 역전(inversion), 삽입(insertion) 또는 치환(substitution)과 같은 다양한 돌연변이들을 포함한다. 아미노산 변경은 또한 예를 들어 아미노산 작용기에서 하나 이상의 원자의 변경 또는 아미노산 작용에 대한 하나 이상의 원자의 추가와 같은 화학적 변화들을 포함한다.

[0429] [423] 본 명세서에서 사용된 것과 같이 "탈면역된(de-immunized)"은 예를 들어 야생형 펩타이드 영역, 폴리펩타이드 영역 또는 폴리펩타이드와 같은 기준 분자에 비교하여 척삭동물에 투여된 후 감소된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 의미한다. 이것은 기준 분자에 비교하여 하나 이상의 새로운 항원성 및/또는 면역원성 에피토프의 도입에도 불구하는 전반적인 항원성 및/또는 면역원성 잠재력에 있어서 감소를 포함한다. 특정 구체예들에서, "탈면역"은 분자가 예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편과 같이 그것이 유도된 부모 분자에 비교하여 포유류에 투여된 후 감소된 항원성 및/또는 면역원성을 보였다는 것을 의미한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 당업자에게 알려진 또는 본 명세서에 기술된 양적 ELISA 또는 웨스턴 블롯 분석과 같은 동일한 분석에 의하여 측정된 동일한 조건하에서 기준 분자의 항원성보다 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그보다 더 크게 기준 분자에 비교하여 감소된 상대적 항원성을 나타낼 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 주어진 시점에서 분자의 비경구투여를 받은 후 포유류에서 생성된 항분자 항체의 양적 측정과 같은 당업자에게 알려진 또는 본 명세서에 기술된 동일한 분석에 의하여 측정된 동일한 조건하에서 기준 분자의 면역원성보다 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 또는 그보다 더 크게 감소된 기준 분자에 비교된 상대적 면역원성을 나타낼 수 있다. 예시적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성은 수 일, 수 주, 및/또는 수 개월에 걸친 기간동안의 반복된 비경구 투여 후 적응 면역 반응(예를 들어, 체내 항체 반응)에 대한 분석 또는 세포-표적화 분자에 대한 선천 면역 반응을 사용하여 결정될 수 있다.

[0430] [424] 예시적인 세포-표적화 분자의 상대적인 면역원성은 다수의 기간에 걸쳐 반복적인 비경구 투여후 세포-표적화 분자에 대한 체내 항체 반응에 대한 분석을 사용하여 결정된다.

[0431] [425] 본 발명의 목적을 위하여 "CD8+ T-세포 과면역화된(CD8+ T-cell hyper-immunized)"은 살아있는 척삭동물 내에 있는 진핵 척삭동물 세포 내부에 존재할 때, 세포-표적화 분자가 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드가 결여된 동일한 분자에 비교할 때 CD8+ T-세포 항원성 또는 면역원성과 관련하여 증가된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 가진다는 것을 의미한다.

[0432] [426] T-세포 에피토프 또는 폴리펩타이드의 T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소에 대하여 용어 "포매된(embedded)" 그리고 그의 문법적 변형은 시작(starting) 폴리펩타이드 영역과 동일한 총 수의 아미노산 잔기를 공유하는 새로운 폴리펩타이드 서열을 생성하기 위한 폴리펩타이드 영역 내의 하나 이상의 아미노산의 다른 아미노산과의 내부적 대체를 가리킨다. 따라서 용어 "포매된"은 시작 폴리펩타이드에 대한 어느 추가적인 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 구성요소의 또는 어느 추가적인 아미노산 잔기의 어느 추가적인 내부적 삽입의 어느 외부적 말단 융합을 포함하지 않으며, 그보다는 기존 아미노산에 대한 치환만을 포함한다. 내부적 대체는 단지 아미노선 잔기 치환에 의해서 또는 일련의 치환, 결실, 삽입 및/또는 역전에 의해 달성될 수 있다. 만일 하나 이상의 아미노산의 삽입이 사용된다면, 동등한 수의 근위 아미노산은 포매된 T-세포 에피토프를 야기하기 위하여 삽입 다음에 결실되어야 한다. 이것은 시작 폴리펩타이드에 비교하여 증가된 수의 아미노산 잔기를 가지는 새로운 폴리펩타이드을 야기하는 폴리펩타이드 내에서 내부적으로 하나 이상의 아미노산의 삽입을 가리키는 본 발명의 폴리펩타이드 내의 T-세포 에피토프와 관련하여 "삽입된(inserted)"이라는 용어의 사용과 대조적이다.

[0433] [427] 폴리펩타이드 내의 T-세포 에피토프에 관하여 "삽입된"이란 용어 및 그의 문법적 변형은 시작 폴리펩타이드와 비교하여 증가된 수의 아미노산 잔기를 가지는 새로운 폴리펩타이드 서열을 야기하는 폴리펩타이드 내의 하나 이상의 아미노산의 삽입을 가리킨다.

[0434] [428] 본 발명의 목적을 위하여, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 위치에 대한 "아미노 말단 근위(proximal to an amino terminus)"란 어구는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역의 적어도 하나의 아미노산 잔기가, 세포-표적화 분자가 본 명세서에 기술된 적절한 수준의 시가 독소 이펙터 기능(예: 특정한 수준의 세포독성 효능)을 보일 수 있는 한, 세포-표적화 분자의 아미노 말단의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상 내에, 예를 들어 18-20 아미노산 잔기까지의 이내에 있는 거리를 가리킨다. 따라서 본 발명의 특정한 구체예들에 대해, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 융합된 어느 아미노산 잔기(들)는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 기능적 활성이 본 명세서에서 요구되는 적절한 수준 이하로 감소되도록(예: 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역의 아미노 말단 근처의 구조를 입체적으로 저해하는 것으로) 어느 시가 독소 이펙터 기능을 감소시켜서는 안된다.

[0435] [429] 본 발명의 목적을 위하여, 다른 구성요소(예: 세포-표적화, 결합 영역, 분자 모이어티, 및/또는 추가적인 외인성 물질)에 비교하여 본 발명의 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 위치에 관하여 "아미노 말단에 더 가까운"이라는 어구는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 아미노 말단의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다른 언급된 구성요소에 비교하여 본 발명의 세포-표적화 분자의 선형 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 더욱 가까운 위치를 가리킨다.

[0436] [430] 본 발명의 목적을 위하여" 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유도된 활성 효소 도메인"이라는 어구는 촉매적 리보솜 비활성화 메커니즘을 통하여 단백질 합성을 억제하는 능력을 가진다는 것을 가리킨다. 자연적으로 발생하는 시가 독소의 효소 활성은 예를 들어 살아있는 세포가 없는 상태에서 RNA 번역을 포함하는 시험관내 분석 또는 살아있는 세포에서 RNA 번역을 포함하는 체내 분석과 같은 당업자에게 공지된 분석을 사용하여 단백질 번역을 억제하는 능력에 의해 정의된다. 당업자에게 공지된 및/또는 분원에 기술된 분석을 사용하여, 시가 독소 효소 활성이 효능은 예를 들어 리보솜 니킹 분석(nicking assay)과 같이 리보솜 RNA(rRNA)에 대한 N-글리코시다제 활성을 관찰하는 것으로 직접적으로 평가되거나, 그리고/또는 리보솜 기능 억제 및/또는 단백질 합성을 관찰하는 것으로 간접적으로 평가될 수 있다.

[0437] [431] 본 발명의 목적을 위하여, "시가 독소 A1 단편 영역"이라는 용어는 시가 독소 A1 단편 영역으로만 필수적으로 이루어지는 그리고/또는 시가 독소의 시가 독소 A1 단편으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역을 가리킨다.

[0438] [432] 본 발명의 목적을 위하여, 세포-표적화 분자와 관련하여 용어 "말단", "아미노 말단" 또는 "카르복시 말단" 등은 일반적으로 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 사슬(예: 단일 연속 폴리펩타이드 사슬)의 마지막 아미

노산 잔기를 가리킨다. 세포-표적화 분자는 하나 이상의 폴리펩타이드 또는 단백질을 포함할 수 있고, 따라서 본 발명의 세포-표적화 분자는 다중의 아미노 말단 및 카르복시 말단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포-표적화 분자의 "아미노 말단"은 폴리펩타이드의 아미노 말단 끝을 나타내는 폴리펩타이드 사슬의 첫 아미노산 잔기에 의해 정의되는데, 그것은 일반적으로 시작 아미노산 잔기의 1차 아미노기(primary amino group)를 포함하거나 N-알킬화 알파 아미노산 잔기의 클래스의 구성원인 시작 아미노산 잔기에 대해 동등한 질소를 포함하는 어느 아미노산 잔기와 펩타이드 결합을 갖지 않는다. 유사하게 세포-표적화 분자의 "카르복시 말단"은 폴리펩타이드의 카르복시 말단 끝을 나타내는 폴리펩타이드 사슬의 마지막 아미노산 잔기에 의해 정의될 수 있는데, 그것은 일반적으로 그 1차 카르복실기의 알파-카본에 대한 펩타이드 결합에 의해 연결된 어느 아미노산 잔기를 가지지 않는 마지막 아미노산 잔기에 의해 특징지어진다.

[0439] [433] 본 발명의 목적을 위하여, "시가 독소 A1 단편 유래 영역"라는 어구는 그 영역이 예를 들어 아미노산 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 75-239, StxA(SEQ ID NO:2)의 75-239, 또는 (SEQ ID NO:3)의 77-238 또는 시가 독소 군의 구성원의 다른 A 서브유닛에서 동등한 영역으로 이루어지는 폴리펩타이드와 같이 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편 또는 그 절단과 상동성의(homologous) 폴리펩타이드로 이루어지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 가리킨다. "시가 독소 A1 단편 유래 영역"의 카르복시 말단은 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편에 대해 상대적으로 (1) 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편과 상동성(homology)을 공유하는 카르복시 말단 아미노산 잔기로 끝나는 것으로; (2) A1 단편 및 A2 단편의 만나는 곳에서 끝나는 것으로; (3) 퓨린-절단 부위 또는 붕괴된 퓨린-절단 부위로 끝나는 것으로; 및/또는 (4) 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단 절단으로, 즉 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편과 상동성을 공유하는 카르복시 말단 아미노산 잔기로 끝나는 것으로 정의된다.

[0440] [434] 본 발명의 목적을 위하여, "시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단 영역"이라는 어구는 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역을 가리키는데, 상기 영역은 소수성 잔기(예: StxA-A1 및 SLT-1A1의 V236 및 SLT-2A1의 V235)로 시작하여 다음으로 소수성 잔기가 오며, 또한 상기 영역은 시가 독소 A1 단편 사이에 보존된 퓨린-절단 부위로 끝나고 및 천연 시가 독소 A 서브유닛에서 A1 단편 및 A2 단편 사이의 교차점에서 끝난다. 본 발명의 목적을 위하여 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단 영역은 예를 들어 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진 펩타이드성 영역과 같이 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드의 카르복시 말단으로부터 유도된 펩타이드성 영역을 포함한다. 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단으로부터 유도된 펩타이드성 영역의 비제한적인 예는 위치 시가 독소 A 서브유닛 변종(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)의 위치 236에서 위치 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 또는 251까지; 및 SLT-2A 변종(SEQ ID NO: 3 및 7-18)에서 위치 235에서 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 또는 250까지에 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 서열을 포함한다.

[0441] [435] 본 발명의 목적을 위하여, 연결된 분자 모이어티 및/또는 결합 영역과 관련하여 "A1 단편 폴리펩타이드의 카르복시 말단의 근위"라는 어구는 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드의 마지막 잔기를 정의하는 아미노산 잔기로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 아미노산 잔기 이내인 것을 가리킨다.

[0442] [436] 본 발명의 목적을 위하여 "A1 단편-유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다"는 어구는 예를 들어 시가 독소 변종(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)에서 236에서 251 위치, 또는 SLT-2A 변종(SEQ ID NO: 3 및 7-18)에서 235에서 250까지로부터 어느 하나에 선천적으로 위치한 아미노산 잔기로부터 유도된 아미노산 잔기와 같이A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 아미노산 잔기에 연결된 그리고/또는 융합된 크기 4.5kDa 이상의 어느 분자 모이어티(예: 면역글로불린형 결합 영역)를 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, "A1 단편-유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다"는 어구는 또한 예를 들어 아미노산 잔기 카르복시 말단에서 마지막 아미노산 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드와 같이A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 아미노산 잔기에 연결된 그리고/또는 융합된 크기 4.5kDa 이상의 어느 분자 모이어티(예: 면역글로불린형 결합 영역)를 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, "A1 단편-유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버한다"는 어구는 또한 예를 들어 진핵세포의 ERAD 장치에 의한 인식과 같은 A1 단편-유래 영역의 카르복시 말단의 세포 인식을 물리적으로 방지하는 크기 4.5kDa 이상의 어느 분자 모이어티(예: 면역글로불린형 결합 영역)를 포함한다.

[0443] [437] 본 발명의 목적을 위하여 예를 들어 면역글로불린형 결합 영역과 같이 적어도 40 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드 를 포함하고, A1 단편 영역을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 연결된(예: 융합된) 결합 영역은 "A1 단편-유래 영역의 카르복시 말단을 입체적으로 커버"하는 분자 모이어티이다.

[0444] [438] 본 발명의 목적을 위하여, 적어도 40 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하고, A1 단편 영역을 포

함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 연결된(예: 융합된) 결합 영역은 "A1 단편 영역의 카르복시 말단을 방해하는(encumbering)" 분자 모이어티이다.

[0445] [439] 본 발명의 목적을 위하여, "시가 독소 군의 구성원의 A1 단편"이라는 용어는 시가 독소 A 서브유닛 사이에 보존되고, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에서 A1 단편 및 A2 단편 사이에 위치한 퓨린-절단 부위에서 퓨린에 의한 단백질 분해 후 시가 독소 A 서브유닛의 남은 아미노 말단 단편을 가리킨다.

[0446] [440] 청구된 발명의 목적을 위하여 "A1 단편 영역의 카르복시 말단에서의 퓨린-절단"이라는 어구는 시가 독소 A 서브유닛들 사이에 보존되고, 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에서 A1 단편 및 A2 단편 사이의 교차점을 연결하는 특이적 퓨린-절단 모티프를 가리킨다.

[0447] [441] 본 발명의 목적을 위하여 "A1 단편 영역의 카르복시 말단 근위의 퓨린-절단 부위"이라는 어구는 예를 들어 본 발명의 세포-표적화 분자의 분자 모이어티와 같이 분자의 다른 성분에 대한 A1 단편-유래 영역의 연결에 가까운 위치에서와 같이, A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역의 퓨린-절단 모티프 위치 카르복시 말단을 포함하여, A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역에서 마지막 아미노산 잔기를 정의하는 아미노산 잔기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 그 이상의 아미노산 잔기들 보다 작은 거리 이내에 아미노산 잔기를 가지는 어느 확인 가능한 퓨린-절단 부위를 가리킨다.

[0448] [442] 본 발명의 목적을 위하여 "붕괴된 퓨린-절단 모티프"는 (i) 본 명세서에서 기술된 특정한 퓨린-절단 모티프 및 (ii) 돌연변이를 포함하거나 예를 들어, 동일한 조건하에서 동일한 분석에서 관찰된 기준 분자의 퓨린-절단보다 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그보다 작은(절단이 없는 경우의 100%를 포함하여)인 것으로 재현가능하게 관찰된 퓨린-절단 감소와 같이 기준 분자에 비교하여 분자에 퓨린-절단 감소를 부여할 수 있는 것을 가리킨다. 기준 분자와 비교된 퓨린 절단의 비율은 관심 분자의 절단:비절단 물질 비율을 기준 분자의 절단:비절단 비율로 나눈 것으로 나타낼 수 있다(WO 2015/191764; US 2016/0177284). 적절한 기준 분자의 비제한적인 예들은 본 명세서에 기술된 그리고/또는 하기 실시예들에서 사용된 분자들과 같이 야생형 시가 독소 퓨린-절단 모티프 및/또는 퓨린-절단 부위를 포함하는 특정 분자들을 포함한다.

[0449] [443] 본 발명의 목적을 위하여, "퓨린-절단 저항성"은 분자 또는 그의 특정 폴리펩타이드 영역이 재현가능하도록 (i) 야생형 시가 독소 A 서브유닛에서 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단, 또는 (ii) A1 단편 및 A2 단편 사이의 교차점에서 선천적으로 위치한 자연적으로 발생하는 퓨린-절단 부위가 붕괴되지 않은 구성체의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단보다 작은 퓨린 절단을 나타낸다는 것을 의미하는데, 본 명세서에서 기술된 방법을 사용하는 것을 포함하여 당업자에게 가용한 어느 수단으로 분석되는 바와 같다.

[0450] [444] 본 발명의 목적을 위하여 시가 독소 군의 A 서브유닛으로부터 유도된 활성 효소 도메인"이라는 어구는 시가 독소 효소 활성에 기반하여 리보솜의 촉매적 비활성화를 통한 단백질 합성 억제 능력을 가지는 폴리펩타이드 구조를 가리킨다. 단백질 합성의 억제 활성 및/또는 리보솜의 촉매적 비활성화를 나타낼 수 있는 분자구조의 능력은 예를 들어 살아있는 세포가 없는 RNA 번역 분석을 포함하는 시험관내 분석 또는 살아있는 세포의 리보솜을 포함하는 체내 분석을 포함하는 당업자에게 알려진 다양한 분석을 통하여 관찰될 수 있다. 예를 들어, 당업자에게 알려진 분석을 사용하여, 시가 독소 효소 활성에 기반한 분자의 효소 활성은 예를 들어 리보솜 니킹 분석과 같이 리보솜 RNA(rRNA)에 대한 N-글리시다제 활성 관찰에 의해 직접적으로 및/또는 리보솜 기능, RNA 번역 및/또는 단백질 합성의 억제의 관찰에 의해 간접적으로 평가될 수 있다.

[0451] [445] 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드과 관련하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "조합(combination)"이라는 용어는 2 이상의 하위영역들을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 기술하는데, 이 때 각각의 하위영역은 다음 중 적어도 하나를 포함한다: (1) 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역에서의 붕괴 및 (2) 시가 독소 A 서브유닛 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프.

[0452] [446] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 세포-표적화 분자와 관련하여 "다가(multivalent)"라는 용어는 예를 들어 표적 생체분자의 세포외 부분에 대하여 각각의 개별 결합 영역이10^{-5}에서 10^{-12} 몰의 해리 상수(dissociation constant)를 가지는 2 이상의 결합 영역들을 가지는 단백질과 같이 2 이상의 고친화성 결합 영역들을 포함하는 개별 표적-결합 분자 또는 복수의 표적-결합 분자들을 가리킨다.

[0453] [447] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단백질 및/또는 단백질성 분자의 관련하여 "단량체(monomeric)"라는 용어는 후에 고리형 구조를 형성하는 연속 선형 폴리펩타이드를 포함하여 단일 폴리뉴클레오타이드 주형(template)으로부터 리보솜에 의해 합성될 수 있는 그의 2차 및 3차 구조에 무관하게 단일의 연속 폴리펩타이드로 이루어지는 단 하나의 폴리펩타이드 구성요소를 포함하는 분자를 가리킨다. 대조적으로, 다량체 분자

(multimeric molecule)는 단일 폴리뉴클레오타이드 주형으로부터 리보솜에 의해 합성될 수 있는 단일의 연속 폴리펩타이드로부터 함께 형성하지 않는 2 이상의 폴리펩타이드(예: 서브유닛들)를 포함한다.

[0454] [448] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 단백질 및/또는 단백질성 분자의 기술에 관한 "다량체의(multimeric)"라는 용어는 예를 들어 각각 그의 연속 폴리펩타이드인 두 성분으로 이루어지는 분자와 같이 2 이상의 개별 폴리펩타이드 구성요소들로서 함께 연관된 또는 함께 연결된 것을 포함하는 분자를 가리킨다. 예를 들어 분자의 성분들간의 연관 또는 연결은 1) 하나 이상의 비공유 상호작용; 2) 하나 이상의 번역 후 공유 상호작용; 3) 하나 이상의 공유적 화학적 접합; 및/또는 4) 예를 들어, 2 이상의 폴리펩타이드 구성요소들의 배열로부터 야기된 분지형 또는 고리형 폴리펩타이드 구조와 같이 비선형 폴리펩타이드를 포함한 단일 분자를 야기하는 하나 이상의 공유적 상호작용을 포함할 수 있다. 단일 폴리뉴클레오타이드 주형으로부터의 리보솜에 의해 합성된 단일의 연속 폴리펩타이드에서 하나 이상의 폴리펩타이드 결합의 단백질 분해성 절단의 결과로서의 2개의 불연속 폴리펩타이드를 포함하는 분자는 "다량체" 이며, "단량체"가 아니다.

[0455] [449] 본 발명은 예시적이고 비제한적인 구체예들 및 첨부 도면에 대한 참조를 사용하여 하기에서 더 완전하게 기술된다. 그러나 본 발명은 많은 상이한 형태로 구체화될 수 있으며, 하기에서 설명되는 구체예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려 이들 구체예들은 본 개시가 철저하고 본 발명의 범위를 당업자에게 전달하도록 제공된다.

[0456] **서론**

[0457] [450] 다양한 유익한 면역반응들을 국소적으로 활성화시키기 위하여 그리고 감염상태의 모방을 유발시키는 것으로 외인적인 것으로 표적 세포들을 특이적으로 표식하기 위하여 감염체로부터 면역원성이 높은 외래 에피토프를 사용하는 것으로 특이적으로 환자에게 있는 악성세포들(예: 종양세포) 및/또는 악성 조직 유전자 좌(예 종양)에 대해 특이적으로 감염-유사 면역 반응들을 유도하는 것으로 면역체계의 힘을 활용하는 것이 가능할 수도 있다. 대안적으로 이 접근법은 고도로 면역원성인 네오에피토프(감염체 또는 비감염체로부터 유래) 또는 예를 들어 종양-특이적 항원, 종양-연관 항원 및 식물, 곰팡이 등의 분자들과 같은 비감염체로부터 유도된 고도의 면역원성의 비자기 에피토프를 사용할 수 있다.

[0458] [451] 본 발명은 예를 들어 펩타이드-에피토프와 같은 고도의 면역원성의 CD8+ T-세포 항원들을 척삭동물 세포의 MHC 클래스 I 제시 시스템에 전달하기 위하여 자신의 하위세포 라우팅을 구동하는 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드의 능력을 활용한다. 본 발명은 전달된 에피토프의 세포-표면 제시를 야기하는 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템으로 이종 CD8+ T-세포 에피토프들을 전달할 수 있는 다양한 예시적인 시가 독소 A 서브유닛 유래 구성체들을 제공하는데, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소들은 (1) 탈면역화, (2) 프로테아제 민감성의 감소, 및/또는 (3) 포매된 T-세포 에피토프(들)를 제공하는 돌연변이들의 조합을 포함한다. 세포 표면 상의 MHC 클래스 I 분자들과의 복합체들에서 제시되는 특정 펩타이드-에페토프들은 CD8+ 이펙터 T-세포들이 제시 세포들을 사멸하도록 하는 것은 물론 국소 영역에서 다른 면역 반응들을 자극하도록 신호를 보낼 수 있다. 따라서 본 발명은 예를 들어 MHC 클래스 I 경로에 의한 특정 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드들의 제시를 통한 것과 같이 특정 표적 세포들을 사멸하도록 시가 독소 A 서브유닛 유래 세포-표적화 분자들을 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자들은 예를 들어 세포-사멸 분자, 세포독성 치료제, 치료 전달 제제, 및 진단 분자로서 활용될 수 있다.

[0459] I. 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적 구조

[0460] [452] 본 발명의 세포-표적화 분자들은 1) 세포-표적화 결합 영역, 2) 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 및 3) 시가 독소 A1 단편 영역에 포매되거나 삽입되지 않고 그리고 시가 독소 A 서브유닛 및 분자의 결합 영역에 대해 이종성인 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함한다. 이 시스템은 어느 수의 다양한 CD8 + T-세포 에피토프-펩타이드가 본 발명의 세포-표적화 분자에 의한 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로 전달하기위한 화물으로서 사용될 수 있다는 점에서 모듈식(modular)이다.

[0461] A. 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 일반적 구조

[0462] [453] 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 야생형 시가 독소 A 서브유닛 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하나 예를 들어 절단 및/또는 아미노산 잔기 치환과 같은 하나 이상의 구조 변형을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명은 다음 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 하위영역들의 2 이상의 조합을 포함하는 향상된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 조작을 포함한다: (1) 탈면역된 하위영역, (2) 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단 근위의 프로테아제 절단 저항성 하위영역, 및

(3) T-세포 에피토프펩타이드 포매된 또는 삽입된 하위영역.

[0463] [454] 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 하나 이상의 시가 독소 기능들을 나타낼 수 있는 시가 독소 군의 시가 독소 A 서브유닛 구성원으로부터 유도된 폴리펩타이드이다. 본 발명의 용도에 적합한 또는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드로 변형될 부모 펩타이드로 사용하기에 적합한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다수 존재한다(Cheung M et al., *Mol Cancer* 9: 28 (2010); WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764). 시가 독소 기능은 예를 들어, 세포 진입 촉진, 세포 내재화 증가, 역행(retrograde) 수송 지시, 하위세포 라우팅, 엔도솜 구획으로부터 시토졸로의 하위세포 라우팅, 세포내 분해 회피, 리보솜의 촉매적 비활성화, 세포독성 효과 유발, 및 세포 증식 억제 효과 유발을 포함한다.

[0464] [455] 단백질 독소의 시가 독소 군은 시가 독소, 시가 유사 독소 1, 및 시가 유사 독소 2와 같이 구조적으로 그리고 기능적으로 연관된 다양한 자연적으로 발생하는 독소들로 구성된다(Johannes L, RΦmer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). 시가 독소 군의 홀로톡신 구성원들은 일부 숙주 세포의 표면에 존재하는 특정 글리코스핑고리피드(glycosphingolipid)에 우선적으로 결합하는 표적화 도메인 및 일단 세포 내로 들어가면 영구적으로 리보솜을 비활성화시킬 수 있는 효소 도메인을 함유한다(Johannes L, Romer W, Nat Rev Microbiol 8: 105-16 (2010)). 시가 독소 군의 구성원들은 동일한 구조 및 활성 메커니즘을 공유한다(Engedal N et al., *Microbial Biotech* 4: 32-46 (2011)). 예를 들어, Stx, SLT-1 및 SLT-2는 무세포 시스템(cell free system)에서 구별할 수 없는 효소 활성을 보인다(Head S et al., *J Biol Chem* 266: 3617-21 (1991); Tesh V et al., *Infect Immun* 61: 3392-402 (1993); Brigotti M et al., *Toxicon* 35: 1431-7 (1997)).

[0465] [456] 시가 독소 군은 *S. dysenteriae* 혈청형 1으로부터 분리된 진정한 시가 독소(Stx), 출혈성 대장균(enterohemorrhagic *E. coli*)의 혈청형으로부터 분리된 시가-유사 독소 1 변종(SLT1 또는 Stx1 또는 SLT-1 또는 Slt-I) 및 출혈성 대장균의 혈청형으로부터 분리된 시가-유사 독소 2 변종(SLT2 또는 Stx2또는 SLT-2)을 포괄한다. SLT1은 Stx에 비해 단지 아미노산 잔기 하나만 다르며, 둘 다 베로세포독소(Verocytotoxin) 또는 베로독소(Verotoxin, VT)로 지칭된다(O'Brien A, *Curr Top Microbiol Immunol* 180: 65-94 (1992)). SLT1 및 SLT2 1차 아미노산 서열 수준에서 약 53-60%만 유사하며, 시가 독소 군의 구성원에 공통적인 효소 활성 및 세포독성의 메커니즘을 공유한다(Johannes L, RΦmer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). 정의된 하위유형인 Stx1a, Stx1c, Stx1d, Stx1e, Stx2a-g 및 Stx2dact와 같은 39가지 이상의 서로 다른 시가 독소가 기술되었다(Scheutz F et al., *J Clin Microbiol* 50: 2951-63 (2012); Probert W et al., *J Clin Microbiol* 52: 2346-51 (2014)). 시가 독소-인코딩 유전자들이 수평 유전자 전달을 통해 박테리아 종 사이에 퍼질 수 있기 때문에 시가 독소 군 구성원들은 자연적으로 어떤 박테리아 종에도 국한되지 않는다(Strauch E et al., *Infect Immun* 69: 7588-95 (2001); Bielaszewska M et al., *Appl Environ Micrbiol* 73: 3144-50 (2007); Zhaxybayeva O, Doolittle W, *Curr Biol* 21: R242-6 (2011); Kruger A, Lucchesi P, *Microbiology* 161: 451-62 (2015)). 종간 전이의 예로서, 환자로부터 분리된 *A. haemolyticu*의 균주에서 시가 독소가 발견되었다(Grotiuz G et al., *J Clin Microbiol* 44: 3838-41 (2006)). 시가 독소를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 새로운 하위 종 또는 종에 진입하면, 시가 독소 아미노산 서열은 시가 독소 군의 구성원에 공통적인 세포독성의 메커니즘을 여전히 유지하면서 유전적 부동(genetic drift) 및/또는 선택적 압력으로 인해 약간의 서열 변이를 일으킬 수 있을 것으로 추정된다(Scheutz F et al., *J Clin Microbiol* 50: 2951-63 (2012) 참조).

[0466] 1. 탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드

[0467] [457] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 야생형 시가 독소, 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 및/또는 야생형 폴리펩타이드 서열만을 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교하여 탈면역되었다. 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 각각 척삭동물에 투여된 후 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 감소시키기 위해 적어도 하나의 추정된 내인성 에피토프 영역의 붕괴를 포함한다. 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 것이든 아니든, 본 명세서, WO 2015/113005, WO 2015/113007, 및/또는 WO 2016/196344에 기술된 그리고/또는 당업자에 공지된 방법에 의해 탈면역될 수 있으며, 결과로 나타나는 분자는 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 보유한다.

[0468] [458] 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 어느 형태의 본래의 시가 독소 B 서브유닛으로부터 유리된 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리 펩타이드는 시가 독소 B 서브유닛의 세포-표적화 도메인을 포함하지 않는다. 원형의

(archetypal) 시가 독소는 시가 독소 B서브유닛을 통해 인간 세포-표면 수용체 글로보트리아오실세라미드(Gb3, Gb3Cer, or CD77) 및 글로보테트라오실세라미드(Gb4 or Gb4Cer)를 표적하는데, 그것은 표적화 세포-유형 및 잠재적으로 원하지 않는 혈관 내피 세포, 특정 신장 상피 세포 및/또는 호흡 상피 세포의 표적화를 제한하는 것으로 잠재적인 응용을 심각하게 제한할 수 있다(Tesh V et al., *Infect Immun* 61: 3392-402 (1993); Ling H et al., *Biochemistry* 37: 1777-88 (1998); Bast D et al., *Mol Microbiol* 32: 953-60 (1999); Rutjes N et al., *Kidney Int* 62: 832-45 (2002); Shimizu T et al., *Microb Pathog* 43: 88-95 (2007); Pina D et al., *Biochim Biophys Acta* 1768: 628-36 (2007); Shin I et al., *BMB Rep* 42: 310-4 (2009); Zumbrun S et al., *Infect Immun* 4488-99 (2010); Engedal N et al., *Microb Biotechnol* 4: 32-46 (2011); Gallegos K et al., *PLoS ONE* 7: e30368 (2012); Stahl A et.al., *PLoS Pathog* 11: e1004619 (2015)). Gb3 및 Gb4는 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte) 및 다양한 혈관계의 인간 내피 세포와 같은 다양한 건강한 세포-유형의 세포막의 세포외 전단(extracellular leaflet)에 존재하는 공통적이고 중성인 스핑고지질(sphingolipid)이다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 천연 시가 독소 B 서브유닛의 기능적 결합 영역을 포함하거난 필수적으로 이것으로만 이루어지는 어느 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 그보다는 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 세포 표적화를 유발하기 위하여 이종성 결합 영역들과 기능적으로 연관될 수 있다.

[0469] [459] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 전장 시가 독소 A 서브유닛(예: SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나)을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 구성될 수 있는데, 성숙한 시가 독소 A 서브유닛을 생성하기 위해서 그리고 당업자에게 인식가능하도록 그들의 아미노 말단에서 제거된 약 22개의 아미노산들의 신호 서열들을 함유하는 전구 형태를 포함할 수 있음에 주목해야 한다. 다른 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 당업계에 알려진 절단과 같이 전장 시가 독소 A 서브유닛보다 짧은 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다(예를 들어 WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764 참조).

[0470] [460] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프와 같은 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역의 붕괴를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역의 붕괴를 포함하는데, 상기 붕괴는 척삭동물에 투여후 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 항원성 및/또는 면역원성을 감소시키며, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 상당한 수준의 시가 독소 세포독성과 같이 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 보일 수 있다.

[0471] [461] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 에피토프 영역과 관련하여 용어 "붕괴된(disrupted)" 또는 "붕괴(disruption)"는 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 2 이상의 아미노산 잔기의 역전으로 역전된 아미노산 잔기의 적어도 하나는 에피토프 영역인 것, 적어도 하나의 아미노산의 에피토프 영역 내로의 삽입, 및 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 치환을 가리킨다. 돌연변이에 의한 에피토프 영역 붕괴는 비표준 아미노산 및/또는 비천연 아미노산과의 아미노산 치환을 포함한다. 에피토프 영역은 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산을 마스킹(masking)하는 공유 결합의 화학 구조의 추가에 이한 아미노산의 변형을 포함하는 돌연변이에 의해 대안적으로 붕괴될 수 있는데, 예를 들어 PEGylation(Zhang C et al., *BioDrugs* 26: 209-15 (2012 참조), 소분자 보조제(Flower D, *Expert Opin Drug Discov* 7: 807-17 (2012), 및 부위-특이적 알부민화(Lim S et al., *J Control Release* 207-93 (2015))를 참조할 수 있다.

[0472] [462] 특정 에피토프 영역 및 붕괴는 서열 목록에 제공된 천연 시가 독소 A 서브유닛의 특정 아미노산 위치를 참조하여 본 명세서에 표시되며, 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛은 성숙한 시가 독소 A 서브유닛를 생성하기 위하여 및 당업자에게 인식가능하도록 제거되는 그들의 아미노 말단에서 약 22개의 아미노산들의 신호 서열들을 포함하는 전구 형태를 포함할 수 있음에 주목한다. 또한, 특정 에피토프 영역 붕괴는 본래의 시가 독소 A 서브유닛(예: 아미노 말단으로부터 33번 위치의 세린 잔기에 대한 S33) 내의 특정 위치에 선천적으로 존재하는 특정 아미노산(예: 세린 잔기에 대한 S)을 참조하여 본 명세서에서 표시되며 논의 중인 특정 돌연변이에서 그 잔기가 치환된 아미노산(예: S33I는 아미노 말단으로부터 아미노산 잔기 33에서 세린에 대한 이소류신의 아미노산 치환을 나타냄)이 이어진다.

[0473] [463] 특정 구체예들에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 WO 2015/113005, WO 2015/113007 및/또는 WO 2016/196344에서 기술된 적어도 하나의 에피토프 영역의 붕괴를 포함한다.

[0474] [464] 특정 구체예들에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 본재 위치한 아미노산의 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 적어도 하나의 붕괴를 포함하는 전장 시가 독소 A 서브유

닛(예: SLT-1A (SEQ ID NO:1), StxA (SEQ ID NO:2), 또는 SLT-2A (SEQ ID NO:3) 또는 그의 변종들(예: SEQ ID NO: 4-18)을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다: SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 1-15, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 3-14, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 26-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 27-37, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 39-48, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 42-48, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 및 53-66, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나의 94-115, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 141-153, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 140-156, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 179-190, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 179-191, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 205, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 210-218, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 240-260, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 243-257, SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 254-268, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 262-278, SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 281-297, 및 SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드, 보존된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 하위영역 및/또는 비천연 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 서열.

[0475] [465] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 시가 독소 A 서브유닛의 절단은 시가 독소 이펙터 기능(들)에 영향을 주지 않고 전체 에피토프 영역(들)의 결실을 야기할 수 있다. 상당한 효소 활성을 나타내는 것으로 보이는 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛 단편은 StxA의 75-247잔기로 이루어지는 폴리펩타이드이었다. 아미노산 1-251에 대한 SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 카르복시 말단 절단은 2개의 예측된 B-세포 에피토프 영역, 2개의 예측된 CD4 양성(CD4+) T-세포 에피토프, 및 하나의 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 제거한다. 75-293에 대한 SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 아미노 말단 절단은 적어도 3개의 예측된 B-세포 에피토프 영역 및 3개의 예측된 CD4+ T-세포 에피토프들을 제거한다. 75-251에 대한 SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 아미노 말단 및 카르복시 말단 절단 모두는 적어도 5개의 예측된 B-세포 에피토프 영역; 4개의 추정 CD4+ T-세포 에피토프; 및 하나의 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 제거한다.

[0476] [466] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 제공된 에피토프 영역에서 결실, 삽입, 역전 또는 치환과 같은 적어도 하나의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 또 다른 특정 구체예들에서, 폴리펩타이드는 에피토프 영역 내에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 폴리펩타이드는 에피토프 영역 내에서 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 폴리펩타이드는 아미노산의 역전을 포함하는 붕괴를 포함하는데, 적어도 하나의 역전된 아미노산은 에피토프 영역 내에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 폴리펩타이드는 비표준 아미노산에 대한 아미노산 치환 또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가진 아미노산과 같은 돌연변이를 포함한다. 단일 아미노산 치환의 다수의 예들이 아래 실시예들에서 제공된다.

[0477] [467] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 천연 서열에 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다: A, G, V, L, I, P, C, M, F, S, D, N, Q, H, 및 K. 또 다른 특정 구체예들에서, 폴리펩타이드는천연 서열과 비교하여 치환이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 단일의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. D에서 A, D에서 G, D에서 V, D에서 L, D에서 I, D에서 F, D에서 S, D에서 Q, E에서 A, E에서 G, E에서 V, E에서 L, E에서 I, E에서 F, E에서 S, E에서 Q, E에서 N, E에서 D, E에서 M, E에서 R, G에서 A, H에서 A, H에서 G, H에서 V, H에서 L, H에서 I, H에서 F, H에서 M, K에서 A, K에서 G, K에서 V, K에서 L, K에서 I, K에서 M, K에서 H, L에서 A, L에서 G, N에서 A, N에서 G, N에서 V, N에서 L, N에서 I, N에서 F, P에서 A, P에서 G, P에서 F, R에서 A, R에서 G, R에서 V, R에서 L, R에서 I, R에서 F, R에서 M, R에서 Q, R에서 S, R에서 K, R에서 H, S에서 A, S에서 G, S에서 V, S에서 L, S에서 I, S에서 F, S에서 M, T에서 A, T에서 G, T에서 V, T에서 L, T에서 I, T에서 F, T에서 M, T에서 S, Y에서 A, Y에서 G, Y에서 V, Y에서 L, Y에서 I, Y에서 F, 및 Y에서 M.

[0478] [468] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 면역원성 잔기의 및/또는 에피토프 영역 내의 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 천연 아미노산 잔기에 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 구성되며, 적어도 하나의 치환은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 선천적으로 위치한 아미노산의 군에서 일어난다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID

NO:3의 8, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 57, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 88, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 107, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, SEQ ID NO:3의 241, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247, SEQ ID NO:3의 247, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248, SEQ ID NO:3의 250, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265, 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286.

[0479] [469] 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 면역원성 잔기의 및/또는 에피토프 영역 내에서의 적어도 하나의 치환을 가진 전장 또는 절단 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 구성되며, 적어도 하나의 아미노산 치환은 다음 선천적 위치 중 하나에 위치한 자연적으로 발생하는 아미노산에 대해 상대적으로 비보존적 아미노산(예: 하기 표B 참조)에 대한 것이다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 57, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 88, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 107, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198, SEQ ID NO:3의 204, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, SEQ ID NO:3의 241, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247, SEQ ID NO:3의 247, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248, SEQ ID NO:3의 250, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의

265, 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286.

[0480] [470] 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진 전장 또는 절단 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T8에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; S33에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; G44에서 A 및 L; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; G46에서 A 및 P; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; N48에서 A, G, V, L, 및 M; L49에서 A or G; F50; A51에서 V; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; V54에서 A, G, 및 L; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; G56에서 A 및 P; I57에서 A, G, M, 및 F; L57에서 A, G, M, 및 F; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; P59에서 A, G, 및 F; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R; G62에서 A; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; V88에서 A 및 G; I88에서 A, G, 및 V; D94; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T104에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; A105에서 L; T107에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; S107에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; L108에서 A, G, 및 M; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S; G110에서 A; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; G147에서 A; V154에서 A 및 G; R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; L185에서 A, G, 및 V; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; G187에서 A; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H; C242에서 A, G, V, 및 S; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H; C262에서 A, G, V, 및 S; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q; G264에서 A; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S.

[0481] [471] 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환의 적어도 하나를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다: K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, or D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I. 이들 에피토프-붕괴 치환들은 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 형성하기 위하여 시가 독소 이펙터 기능을 보유하면서 붕괴된 에피토프 영역마다 그리고/또는 다중 에피토프 영역들마다 다중 치환과 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 생성하기 위하여 선천적으로 위치한 K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, or D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I에서 치환들은 선천적으로 위치한 잔기 K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, 또는 D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I에서의 치환들과 가능한 곳에서 조합될 수 있다.

[0482] [472] 본 명세서에 기술된 어느 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 하위영역 및/또는 에피토프 붕괴 돌연변이들은 단독으로 또는 본 발명의 방법을 비롯한 본 발명의 각각의 개별적인 구체예와 조합하여 사용될 수 있다.

[0483] 2. 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드

[0484] [473] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 영역 및 (2) 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 시가 독소 성분과 예를 들어 세포-표적화 결합 영역과 같은다른 성분들간의 연결(connection)의 안정성을 향상시키는 것은 유기체에 투여후 연결의 붕괴 및 예를 들어 단백질 분해의 결과로서와 같이 세포-표적화의 상실로 인하여 비특이적 독성을 감소시킴으로써 그들의 독성 프로파일(toxicity profiles)을 향상시킬 수 있다.

[0485] [474] 시가 독소 군의 구성원의 시가 독소 A 서브유닛은 시가 독소 기능에 중요한 그들의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 보존된 퓨린-절단 부위를 포함한다. 퓨린-절단 부위 모티프 및 퓨린-절단 부위들은 당업자에 의해 표준 기술의 사용 및/또는 본원의 정보를 사용하여 파악될 수 있다.

[0486] [475] 시가 독소의 세포독성 모델은 감염된 세포에서 퓨린에 의한 시가 독소 A 서브유닛의 세포내 단백질 분해 프로세싱이 1) 시가 홀로톡신의 나지로부터의 A1 단편의 유리(liberation), 2) A1 단편의 카르복시 말단에서 소수성 도메인의 노출에 의한 소포체로부터의 A1 단편의 이탈, 및 3) A1 단편의 효소적 활성화에 필수적이라는 것이다(Johannes L, Rϕmer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). A2 단편 및 중독된 세포의 소포체에서 시가 홀로톡신의 성분들의 나머지로부터의 시가 독소 A1 단편의 효율적인 유리는 시토졸로의 효율적인 세포내 라우팅, 최대 효소 활성, 효율적인 리보솜 비활성화, 및 최적 세포독성, 즉 야생형 시가 독소에 필적할만한 것의 달성을 위해 필수적이다(WO 2015/191764 및 그의 참고문헌 참조).

[0487] [476] 시가 독소 중독 동안, A 서브유닛은 보존된 아르기닌 잔기(예: StxA 및 SLT-1A 변종에서 위치 251 및 Stx2A 및SLT-2A 변종에서 위치 250에서의 아르기닌 잔기)의 카르복시 결합에서 퓨린에 의해 단백질분해로 절단된다. 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린 절단은 엔도솜 및/또는 골지 구획에서 일어난다. 퓨린은 검사된 모든 인간 조직 및 대부분의 동물 세포들에서 다양한 세포 유형들에 의해 발현되는 전문화된 세린 엔도프로테아제(specialized serine endoprotease)이다. 퓨린은 최소의 이염기성(dibasic) 공통 모티프 R-x-(R/K/x)-R을 중심으로하는 접근가능한 모티프들을 포함하는 펩타이드들을 절단한다. 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛들은 퓨린에 의해 절단된 보존된 S-R/Y-x-x-R 모티프를 가진 보존된 표면-노출 확장 루프 구조(예: StxA 및 SLT-1A에서 242-261, 및 SLT-2에서 241-260)를 포함한다. StxA에서 아미노산 잔기 242-261에 위치한 표면 노출 확장 루프 구조는 최소, 퓨린-절단 모티프의 측면의 특성들을 포함하여 StxA의 퓨린-유도 절단에 요구된다.

[0488] [477] 시가 독소 A 서브유닛 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에서 퓨린-절단 모티프 및 퓨린-절단 부위는 당업자에 의해 표준 기술의 사용에 의해 그리고/또는 본원의 정보를 사용하여 파악될 수 있다. 퓨린은 최소 공통 모티프 R-x-x-R을 절단한다(Schalken J et al., *J Clin Invest* 80: 1545-9 (1987); Bresnahan P et al., *J Cell Biol* 111: 2851-9 (1990); Hatsuzawa K et al., *J Biol Chem* 265: 22075-8 (1990); Wise R et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9378-82 (1990); Molloy S et al., *J Biol Chem* 267: 16396-402 (1992)). 이것과 일관성이 있는 것으로, 다수의 퓨린 억제제는 모티프 R-x-x-R을 포함하는 펩타이드를 포함한다. 퓨린의 합성 억제제의 예는 펩타이드 R-V-K-R를 포함하는 분자이다(Henrich S et al., *Nat Struct Biol* 10: 520-6 (2003)). 일반적으로 2개의 아미노산 잔기들로부터 분리된 2개의 양전하를 지닌 표면 접근 가능한 이염기성 아미노산 모티프는 모티프에서 마지막 염기성 아미노산(last basic amino acid)의 카르복시 결합에서 발생하는 절단으로 퓨린-절단에 민감할 것으로 예측될 수 있다.

[0489] [478] 기질에서 퓨린에 의해 절단되는 공통 모티프들은 어느 정도 구체적으로 파악되었다. Schechter I, Berger, A, *Biochem Biophys Res Commun* 32: 898-902 (1968)의 명명법을 사용하여 P14에서 P6'(Tian S et al., *Int J Mol Sci* 12: 1060-5 (2011))까지 표지를 붙일 수 있는 20개의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 퓨린-절단 모티프가 기술되었다. 이 명명법에 따르면 퓨린-절단 부위는 P1로 지정된 아미노산 잔기의 카르복시 결합에 있고, 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기는 이 기준 P1 잔기로부터 아미노 말단을 향해서 가는 방향으로 P2, P3, P4 등으로 번호가 매겨진다. P1 기준 잔기로부터 카르복시 말단을 향해서 가는 모티프의 아미노산 잔기들은 프라임 기호를 사용하여 P2', P3', P4' 등으로 번호가 매겨진다. 이 명명법을 사용하여 P6에서 P2'까지의 영역은 퓨린의 효소 도메인에 의해 결합된 퓨린 절단 모티프의 핵심 기질(core substrate)을 묘사한다. 2개의 인접한 영역들 P14에서P7 및 P3'에서 P6'은 종종 그들 사이에 위치한 핵심 퓨린 절단 부위에 대한 접근성을 증가시키기

위하여 극성 아미노산 잔기가 풍부하다.

[0490] [479] 일반적인 퓨린-절단 부위는 종종 P4-P3-P2-P1에 대응하는 공통 모티프 R-x-x-R로 기술되는데, 이 때 "R"은 아르기닌 잔기(상기의 표 A 참조)를 나타내고, 하이픈 "-"은 펩타이드 결합을, 그리고 소문자 x는 어느 아미노산 잔기를 나타낸다. 그렇지만 다른 잔기들과 위치들이 퓨린-절단 모티프를 더 정의하기 위하여 도움이 될 수 있다. 약간 더 정교한 퓨린-절단 부위, 공통 모티프는 종종 공통 모티프 R-x-[K/R]-R로 보고되며(사선 "/"은 "또는"을 의미하고 동일한 위치에서 대안적인 아미노산을 나눔), 그것은 P4-P3-P2-P1에 상응하는데, 퓨린이 이 모티프를 포함하는 기질을 절단하기 위한 강한 선호를 가지는 것으로 관찰되었기 때문이다.

[0491] [480] 최소, 퓨린-절단 부위 R-x-x-R에 더하여, 더 큰 퓨린-절단 모티프가 특정 위치에서 특정 아미노산 선호들로 기술되었다. 다양한 알려진 퓨린 기질들을 비교함으로써, 특정의 물리화학적 성질들이 20개의 아미노산 잔기 길이의 퓨린-절단 부위 모티프에서 아미노산 잔기에 대하여 특성화되었다. 퓨린-절단 모티프의 P6에서 P2' 영역은 퓨린의 효소적 도메인과 물리적으로 상호 작용하는 핵심 퓨린-절단 부위를 묘사한다. 2개의 인접 부위 'P14에서 P7 및 P3'에서 P6'은 극성 아미노산 잔기가 많은 친수성인 경우가 종종 있어서 이들 사이에 위치한 핵심 퓨린-절단 부위의 표면 접근성을 증가시킨다.

[0492] [481] 일반적으로, 위치 P5 에서P1의 퓨린-절단 모티프 영역은 양으로 대전된 그리고/또는 높은 등전점(isoelectric point)을 가지는 아미노산 잔기를 포하하는 경향이 있다. 특히, 퓨린 단백질 분해의 위치를 나타내는 P1 위치는 일반적으로 아르기닌에 의해 점유되지만, 다른 양으로 대전된 아미노산 잔기가 이 위치에 발생할 수 있다. 위치 P2 및 P3은 유연한 아미노산 잔기에 의해 점유되는 경향이 있고, 특히 P2는 아르기닌, 라이신 또는 때때로 글리신과 같은 매우 작고 유연한 아미노산 잔기에 의해 점유되는 경향이 있다. P4 위치는 푸린 기질에서 양전하를 띤 아미노산 잔기에 의해 점유되는 경향이 있다. 그러나, P4 위치가 지방족 아미노산 잔기로 점유된다면, 양으로 대전된 작용기의 부족은 위치(들) P5 및/또는 P6에 위치하는 양으로 대전된 잔기에 의해 보상될 수 있다. 위치 P1' 및 P2'는 일반적으로 지방족 및/또는 소수성 아미노산 잔기에 의해 점유되며, P1'위치는 가장 일반적으로 세린에 의해 점유된다.

[0493] [482] 2개의 친수성인 인접 영역(flanking region)들은 극성 친수성 아미노산 잔기에 의해 점유되는 경향이 있고, 더 적은 아미노산 작용기를 가지지만, 특정의 확인된 퓨린 기질에서 인접 영역들은 어떤 친수성 아미노산 잔기로 함유하지 않는다(Tian S, *Biochem Insights* 2: 9-20 (2009)).

[0494] [483] 시가 독소 A1 단편 및 A2 단편 사이의 교차점의 천연 시가 독소 A 서브유닛에서 발견되는 20개의 아미노산 잔기, 퓨린-절단 모티프 및 퓨린-절단 부위는 특정 시가 독소들에서 잘 특성화되었다. 예를 들어, StxA(SEQ ID NO:2) 및 SLT-1A(SEQ ID NO:1)에서, 이 퓨린-절단 모티프는 L238에서 F257까지 및 SLT-2A(SEQ ID NO:3에서 선천적으로 위치한 것이며, 이 퓨린-절단 모티프는 V237에서 Q256까지 선천적으로 위치한 것이다. 본 명세서에 기술된 아미노산 상동성, 실험 및/또는 퓨린-절단 분석에 기초하여, 당업자는 다른 천연, 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에서 퓨린-절단 모티프를 확인할 수 있으며, 여기서 모티프는 실제 퓨린-절단 모티프이거나 또는 진핵세포내에서 그들 분자의 퓨린 절단 후 A1 또는 A2 단편의 생성을 야기할 것으로 예측된다.

[0495] [484] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 및 (2) 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시 말단의 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시 말단은 예를 들어 (i) 자연적으로 발생하는 시가 독소와 함께 보존된 퓨린-절단 모티프, (ii) 자연적으로 발생하는 시가 독소와 함께 보존된 표면 노출 확장 루프, 및/또는 (iii) ERAD 시스템에 의해 인식될 수 있는 주로 소수성인(즉 소수성 "패치(patch)") 아미노산 잔기의 스트레치(stretch)를 확인하기 위해 단백질 서열 정렬 소프트웨어와 같은 당업계에 알려진 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.

[0496] [485] 본 발명의 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 그의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 어떤 퓨린-절단 모티프가 결여되었을 수 있고, 그리고/또는 (2) 그 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 또는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단 유래 영역에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 퓨린-절단 모티프의 붕괴는 번역 후 변형(들), 아미노산 작용기에서 하나 이상의 원자의 변경, 아미노산 작용에게 대한 하나 이상의 원자의 추가, 비단백질성 모이어티에 대한 연관, 및/또는 분지된 단백질성 구조를 야기하는 아미노산 잔기, 펩타이드, 폴리펩타이드에 대한 연결 등과 같이 퓨린-절단 모티프에서 아미노산에 대한 다양한 변경을 포함한다.

[0497] [486] 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 것이든 아니든 본 명세서와 WO 2015/191764 및WO 2016/196344에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드로부터 생성될 수 있는데, 결과로 나타나는 분자는 여전히 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 보유한다.

[0498] [487] 퓨린-절단 부위 또는 퓨린-절단 모티프와 관련된 본 발명의 목적을 위하여 "붕괴" 또는 "붕괴된"이라는 용어는 예를 들어 야생형 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린-절단 또는 야생형 폴리펩타이드 서열만을 포함하는 야생형 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드에 비교하여 시가 독소 A1 단편 영역 또는 그의 확인가능한 유도 영역의 카르복시 말단 근위의 퓨린-절단에서의 감소를 야기하는 돌연변이와 같이 자연적으로 발생하는 퓨린-절단 부위 및/또는 퓨린-절단 모티프로부터의 변경을 지칭한다. 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 변경은 예를 들어 아미노산 잔기의 작용기에 대한 분자의 접합 또는 연결을 포함하는 글리코실화, 알부민화의 결과로서와 같이 번역 후 변경뿐만 아니라 예를 들어 퓨린-절단 모티프의 결실, 삽입, 역전, 치환 및/또는 카르복시 말단 절단과 같은 퓨린-절단 모티프에서의 돌연변이를 포함한다. 퓨린-절단 모티프는 약 20개의 아미노산 절단으로 이루어지므로, 이론적으로, 이들 20개의 위치들의 어느 하나의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 변경, 변형, 돌연변이, 결실, 삽입 및/또는 절단은 퓨린-절단 민감도의 감소로 나타날 수 있다(Tian S et al., *Sci Rep* 2: 261 (2012)). 퓨린-절단 부위 및/또는 퓨린-절단 모티프의 붕괴는 트립신 및 포유류의 혈관계에 공통적인 세포외 프로테아제와 같은 다른 프로테아제들에 의한 절단에 대한 저항성을 증가시킬 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 주어진 프로테아제의 절단 민감성에 대한 주어진 붕괴의 효과는 당업계에 알려진 기술을 사용하여 당업자에 의해 시험될 수 있다.

[0499] [488] 본 발명의 목적을 위하여, "붕괴된 퓨린-절단 모티프"는 천연 시가 독소 A 서브유닛에서 시가 독소 A1 단편 및 A2 단편 영역의 교차점에서 발견되는 및 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린-절단이 A1 및 A2 단편의 생산을 야기하도록 위치한 보존된 퓨린-절단 모티프를 나타내는 20개의 아미노산 잔기 영역으로부터 유도된 하나 이상의 아미노산 잔기에 대한 변경을 포함하는 퓨린-절단 모티프이며; 여기서 붕괴된 퓨린-절단 모티프 는 당업자에게 알려진 또는 본 명세서에 기술된 적절한 분석을 사용하여 퓨린 절단을 모니터하기에 충분히 큰 사이즈의 카르복시 말단 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편 영역을 포함하는 기준 분자에 비교하여 실험적으로 재현가능한 방법으로 감소된 퓨린 절단을 나타낸다.

[0500] [489] 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프를 붕괴시킬 수 있는 돌연변이의 유형의 사례들은 아미노산 잔기 결실, 삽입, 절단, 역전 및/또는 치환이며, 비표준 아미노산 및/또는 비천연 아미노산과의 치환을 포함한다. 또한 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, PEGylation의 결과로서 소분자 보조제들의 결합 및/또는 부위-특이적 알부민화와 같이 부위 또는 모티프에서 적어도 하나의 아미노산을 마스킹하는 공유-연결 구조의 추가에 의한 아미노산의 변형을 포함하는 돌연변이에 의해 붕괴될 수 있다.

[0501] [490] 만일 퓨린-절단 모티프가 돌연변이 및/또는 비천연 아미노산 잔기에 의해 붕괴되었다면, 특정 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 어떤 퓨린-절단 모티프에 관련되 것으로 쉽게 인식되지 못할 수도 있으나, 시가 독소 A1 단편 유래 영역은 인식될 것이고 퓨린-절단 모티프가 붕괴되지 않았다면 퓨린-절단 모티프가 어디에 위치하였을 것인지 정의할 것이다. 예를 들어, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 시가 독소 A1 단편에 비교하여 카르복시 말단 절단으로 인하여 퓨린-절단 모티프의 20개보다 작은 수의 아미노산 잔기들을 포함할 수 있다.

[0502] [491] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드 및 (2) 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하며, 여기서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(및 그것을 포함하는 어느 세포-표적화 분자)는 예를 들어 A1 단편의 카르복시 말단을 포함하는 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 및/또는 A1 및 A2단편 사이에서 보존된 퓨린-절단 모티프와 같은 기준 분자에 비교하여 더 퓨린-절단 저항성이다. 예를 들어, 기준 분자에 비교하여 하나의 분자의 퓨린 절단에서의 감소는 아래의 실시예들에서 기술된 체외 퓨린 절단 분석을 사용하여, 동일한 조건을 사용하여 수행하고, 퓨린 절단에서의 변화를 정량적으로 측정하기 위하여 절단으로부터의 어느 단편의 밴드 밀도의 정량화를 수행하는 것으로 결정될 수 있다.

[0503] [492] 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 시험관내 및/또는 체내 퓨린 절단에 대하여 더욱 저항성이다.

[0504] [493] 일반적으로, 본 발명의 세포 표적화 분자의 프로테아제-절단 민감성은 시가 독소 A1 단편을 포함하는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드로 대체된 그것의 퓨린-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 가지

는 동일한 분자에 대해 그것을 비교함으로써 시험된다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 본 발명의 분자는 예를 들어 아래 실시예들에서 기술된 기준 분자 SLT-1A-WT::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)와 같이 그것의 카르복시 말단에서 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편을 기준 분자에 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 그보다 더 큰 시험관내 퓨린 절단에서의 감소를 나타낸다.

[0505] [494] 몇 가지 퓨린-절단 모티프 붕괴들이 기술되었다. 예를 들어, 최소 R-x-x-R 모티프에서 2개의 보존된 아르기닌을 알라닌으로 돌연변이 시키는 것은 퓨린 및/또는 퓨린-유사 프로테아제에 의한 처리(processing)를 완전히 차단하였다(Duda A et al., *J Virology* 78: 13865-70 (2004)). 퓨린-절단 부위 모티프가 약 20개의 아미노산 잔기로 이루어지므로 이론적으로 이들 20개의 아미노산 잔기 위치들의 어느 하나의 하나 이상을 포함하는 특정 돌연변이들은 또한 퓨린 절단을 제거하거나 퓨린 절단 효율을 감소시킬 수 있다(Tian S et al., *Sci Rep* 2: 261 (2012)).

[0506] [495] 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 군의 구성원의 적어도 하나의 A 서브유닛으로부터 유도된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 A 서브유닛들의 보존된, 고도로 접근가능한, 프로테아제-절단 민감성 루프로부터 유도된 하나 이상의 아미노산에서 붕괴를 포함한다. 예를 들어, StxA 및 SLT-1A에서, 이 고도로 접근가능한, 프로테아제-민감성 루프는 아미노산 잔기 242에서 261까지 선천적으로 위치하며, 및 SLT-2A에서 이 보존된 루프는 아미노산 잔기 241에서 260까지 선천적으로 위치한이다. 폴리펩타이드 서열 상동성에 기초하여, 당업자는 다른 시가 독소 A 서브유닛에서 이 보존된 고도로 접근가능한 루프 구조를 확인할 수 있다. 이 루프에서 아미노산 잔기에 대한 특정 돌연변이는 단백질 분해 절단에 대한 루프 내의 특정 아미노산 잔기의 접근성을 감소시킬 수 있으며, 이것은 퓨린-절단 민감성을 감소시킬 수 있다.

[0507] [496] 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 A 서브유닛 사이에서 보존된 표면-노출, 프로테아제 민감성 루프에서 돌연변이를 포함하는 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 A 서브유닛의 이 프로테아제-민감성 루프에서의 돌연변이를 포함하는 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는데, 상기 돌연변이는 퓨린-절단 민감성이 감소되도록 루프 내에서 특정 아미노산의 표면 접근성을 감소시킨다.

[0508] [497] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 최소 퓨린-절단 모티프 R/Y-x-x-R의 위치 1 및 4에서의 아미노산 잔기와 같이 공통 아미노산 잔기 P1 및 P4의 하나 또는 둘 모두의 존재, 위치, 또는 작용기의 붕괴를 포함한다. 예를 들어, 최소 퓨린 공통 부위 R-x-x-R에서의 2개의 아르기닌 잔기들의 하나 또는 모두를 알라닌으로 돌연변이시키는 것은 그 부위에서 퓨린-절단 모티프를 붕괴하고 퓨린 -절단을 방지할 것이다. 유사하게 최소 퓨린-절단 모티프 R-x-x-R에서 아르기닌 잔기 하나 또는 둘 모두를 당업자에게 알려진 어느 비보존적 아미노산 잔기로 아미노산 잔기 치환하는 것은 그 모티프의 퓨린-절단 민감성을 감소시킬 것이다. 특히, 아르기닌을 예를 들어 A, G, P, S, T, D, E, Q, N, C, I, L, M, V, F, W, 및 Y와 같이 양전하를 결여한 어느 비염기성 아미노산 잔기로 아미노산 잔기 치환하는 것은 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 초래할 것이다.

[0509] [498] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 2개 이외의 중간 아미노산 잔기의 수의 관점에서 공통 아미노산 잔기 P4 및 P1 사이의 간격에서의 붕괴를 포함하며, 따라서 P4 및/또는 P1을 다른 위치로 변경하며 P4 및/또는 P1 지정을 제거한다. 예를 들어, 최소 퓨린-절던 부위 또는 핵심 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 모티프 내에서의 결실은 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 민감성을 감소시킬 것이다.

[0510] [499] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 및 SLT-2A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0511] [500] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 붕괴되지 않은 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R을 포함하지만 대신 예를 들어 241-247 및/또는252-259에서 선천적으로 위치한 퓨린-절단 모티프 인접 영역에서 하나 이

상의 아미노산 잔기에서 아미노산 잔기 치환과 같은 붕괴된 인접 영역을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 P1-P6 영역에 위치한 아미노산 잔기의 적어도 하나의 치환을 포함하며, 예를 들어 P1'을 부피가 큰 아미노산, 예를 들어 R, W, Y, F, 및 H와 같은 것으로 돌연변이 시키고, P2'를 극성 친수성 아미노산 잔기로 돌연변이시키고, 퓨린-절단 모티프의 P1'-P6' 영역에 위치한 아미노산 잔기의 하나 이상을 하나 이상의 부피가 크고 소수성인 아미노산 잔기로 치환한다.

[0512] [501] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입, 역전 및/또는 돌연변이를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)의 248-251, 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 247-250, 또는 보존된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 비천연 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 서열에서 동등한 위치에서 선천적으로 위치한 아미노산 서열의 붕괴를 포함할 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 퓨린-절단 모티프 내에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 모티프 영역 내에서 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 아미노산의 역전을 포함하는 붕괴를 포함하는데, 이 때 적어도 하나의 역전된 아미노산은 프로테아제 모티프 영역 내에 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 비표준 아미노산 또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가진 아미노산으로의 아미노산 치환과 같은 돌연변이를 포함하는 붕괴를 포함한다. 단일 아미노산 치환의 실시예는 아래 실시예에서 제공된다.

[0513] [502] 본 발명의 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내에 9, 10, 11 또는 그 이상의 카르복시 말단 아미노산 잔기의 결실을 포함한다. 이들 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 부위 또는 최소 퓨린-절단 모티프를 포함하지 않을 것이다. 다른 말로 하면, 특정 구체예들은 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 퓨린-절단 부위가 결여되었다.

[0514] [503] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환을 둘 다 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 및 SLT-2A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0515] [504] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 카르복시 말단 절단뿐만 아니라 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 및 SLT-2A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0516] [505] 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그보다 더 큰 선천적 아미노산 위치에서 끝나고, 적절한 곳에서 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250을 포함하는 절단; 및 SLT-2A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그보다 더 큰 선천적 아미노산 위치에서 끝나고, 적절한 곳에서 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250을 포함하는 절단과 같이 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 아미노산 잔기 치환 및 카르복시 말단 절단을 둘 다 포함한다.

[0517] [506] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 삽입된 아미노 잔기(들)가 신규 퓨린-절단 부위를 생성하지 않는한 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 하나 이상의 아미노산 진기들의 삽입을 포함한다. 특정 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입은 예를 들어 249 또는 250에서, 그래서 R248 및 R251에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포함하는 StxA 및 SLT-1A 유래 폴리펩타이드; 또는 248 및 249에서, 그래서 Y247 및 R250에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포하하는SLT-2A 유도 폴리펩타이드와 같이 최소 퓨린-절단 부위에서 아르기닌 잔기들 사이의 원래 간격을 붕괴한다.

[0518] [507] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 카르복시 말단 절단을 둘 다 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 아미노산 잔기 치환을 둘 다 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 아미노산 잔기 결실을 둘 다 포함한다.

[0519] [508] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 결실, 아미노산 잔기 삽입, 및 아미노산 치환을 포함한다.

[0520] [509] 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 결실, 삽입, 치환 및 카르복시 말단 절단을 포함한다.

[0521] [510] 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 펩타이드 결합에 의해 아미노산, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함한 분자 모이어티에 직접적으로 융합된 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하며, 여기서 융합 구조는 단일의 연속 폴리펩타이드를 포함한다. 이러한 융합 구체예에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프 다음의 아미노산 서열은 융합 접합부에서 새 퓨린-절단 부위를 생성해서는 안된다.

[0522] [511] 상기의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 본 발명의 방법들을 포함하여 단독으로 또는 본 발명의 각 개별 구체예와 함께 조합하여 사용될 수 있다.

[0523] 3. T-세포 과면역화된(Hyper-Immunized) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드

[0524] [512] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 포매된 또는 삽입된 에피토프-펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 에피토프-펩타이드는 시가 독소 A 서브유닛에 대하여 이종성으로 간주되는 에피토프와 같은 이종 T-세포 에피토프-펩타이드이다. 또 다른 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 10^{-4} 몰 이하의 해리 상수(K_D)에 의해 특성화되는 MHC 클래스 I에 대한 결합 친화성을 가지거나 그리고/또는 결과로 나타나는 MHC 클래스 I 에피토프-펩타이드 복합체가 10^{-4} 몰 이하의 해리 상수(K_D)에 의해 특성화되는 T-세포 수용체(TCR)에 대한 결합 친화성을 가진다.

[0525] [513] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 인간 CD8+ T-세포 에피토프와 같은 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 T-세포 에피토프는 천연 시가 독소 폴리펩타이드 또는 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 유도하는 부모 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에서 확인가능한 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역(예: B-세포 에피토프 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프)을 붕괴하기 위하여 포매 또는 삽입된다.

[0526] [514] 본 발명의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(및 그것을 포함하는 어느 세포-표적화 분자)는 예를 들어 야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비교하여 CD8+ T-세포 과면역되었다. CD8+ T-세포 과면역된 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 각각 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함한다. 과면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 것이든 아니든 본 명세서에, WO 2015/113007에, 그리고/또는 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드로부터 생성될 수 있으며, 결과로 야기되는 분자는 여전히 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능들을 보유한다.

[0527] [515] 본 발명의 목적을 위하여 T-세포 에피토프는 항원성 펩타이드에 의해 포함된 분자구조이며 선형 아미노산 서열로 나타낼 수 있다. 일반적으로, T-세포 에피토프는 8 내지 11 아미노산 잔기 크기의 펩타이드들이지만 (Townsend A, Bodmer H, *Annu Rev Immunol* 7: 601-24 (1989)), 특정 T-세포 에피토프-펩타이드들은 8보다 작거나 11보다 큰 아미노산 길이를 가진다(Livingstone A, Fathman C, *Annu Rev Immunol* 5: 477-501 (1987); Green K et al., *Eur J Immunol* 34: 2510-9 (2004)). 특정 구체예들에서, 포매된 또는 삽입된 에피토프는 적어도 길이로 7 아미노산 잔기이다. 특정 구체예들에서, 포매된 또는 삽입된 에피토프는 Stone J et al., *Immunology*

126: 165-76 (2009)에서의 공식을 사용하여 계산되었을 때 10mM보다 작은 K_D(예: 1-100 μM)에 의해 특성화되는 결합 친화성을 가지는 TCR에 의해 결합된다. 그러나, MHC-에피토프와 TCR 사이의 주어진 범위 내의 결합 친화성은 항원성 및/또는 면역원성과 상관관계를 가지지 않을 수도 있다는 점에 유의해야 한다(Al-Ramadi B et al., *J Immunol* 155: 662-73 (1995)), such as due to factors like MHC-peptide-TCR complex stability, MHC-peptide density and MHC-independent functions of TCR cofactors such as CD8 (Valitutti S et al., *J Exp Med* 183: 1917-21 (1996); Baker B et al., *Immunity* 13: 475-84 (2000); Hornell T et al., *J Immunol* 170: 4506-14 (2003); Faroudi M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14145-50 (2003); Woolridge L et al., *J Immunol* 171: 6650-60 (2003); Purbhoo M et al., *Nat Immunol* 5: 524-30 (2004)).

[0528] [516] 이종 T-세포 에피토프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛; 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛; 및/또는 본 명세서에 기술된 방법, WO 2015/113007 및/또는 WO 2016/196344 및/또는 당업자에게 알려진 방법에 의하여 변형되기 위한 원천 폴리펩타이드로 사용된 부모 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 존재하지 않는 에피토프이다.

[0529] [517] 이종 T-세포 에피토프-펩타이드는 예를 들어, 공급원 폴리펩타이드 내에서의 하나 이상의 아미노산 치환의 생성, 하나 이상의 아미노산의 공급원 폴리펩타이드에 대한 융합, 하나 이상의 아미노산의 공급원 폴리펩타이드에의 삽입, 펩타이드의 공급원 폴리펩타이드에의 연결, 및/또는 전술한 공정의 조합을 포함하여 당업자에게 알려진 수많은 방법들을 통하여 공급원 폴리펩타이드에 혼입할 수 있다. 이러한 방법의 결과는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 공급원 폴리펩타이드의 변형된 변종의 생성이다.

[0530] [518] T-세포 에피토프는 본 발명에 사용하기 위하여 다수의 원천으로부터 선택되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 예를 들어 미생물의 단백질과 같은 포유동물에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 돌연변이된 인간 단백질 및/또는 악성 인간 세포에 의해 비정상적으로 발현된 인간 단백질로부터 생성되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 합성 분자들로부터 생성되거나 유도될 수 있다(Carbone F et al., *J Exp Med* 167: 1767-9 (1988); Del Val M et al., *J Virol* 65: 3641-6 (1991); Appella E et al., *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1: 177-84 (1995); Perez S et al., *Cancer* 116: 2071-80 (2010)).

[0531] [519] T-세포 에피토프-펩타이드는 본 발명의 이종 T-세포 에피토프로서 사용될 것으로 생각되었으나 특정 에피토프들은 원하는 성질에 기반하여 선택될 수 있다. 본 발명의 한 가지 목표는 척추동물에 투여하기 위한 CD8+ T-세포 과면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 생성하는 것인데, 그것은 이종 T-세포 에피토프가 고도로 면역원성이고 세포의 표면에서 MHC 클래스 I 분자와 복합체로 표시되었을 때 강력한 체내 면역 반응을 이끌어 낼 수 있다는 것을 의미한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 CD8+ T-세포 에피토프인 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함한다. 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 CD8+ T-세포 과면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드로 간주된다.

[0532] [520] 본 발명의 T-세포 에피토프 구성요소는 척추동물 면역 반응을 유발시킬 수 있는 것으로 이미 공지된 다수의 공급원 분자로부터 선택되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 예를 들어, 병원성 미생물의 단백질 및 비자기 암 항원과 같은 척추동물에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 유도될 수 있다. 특히, 감염성 미생물은 공지된 항원성 및/또는 면역원성을 갖는 다수의 단백질을 함유할 수 있다. 또한, 감염성 미생물은 공지된 항원성 및/또는 면역원성 하위영역 또는 에피토프를 갖는 다수의 단백질을 함유할 수 있다.

[0533] [521] 예를 들어, 포유류 숙주 세포 내 병원체의 단백질은 T-세포 에피토프의 원천이다. 많이 연구된 항원 단백질이나 펩타이드가 있는 바이러스, 박테리아, 곰팡이 및 단일 세포 진핵 생물과 같은 수 많은 세포 내 병원체가 있다. T-세포 에피토프는 인간 바이러스 또는 다른 세포 내 병원체, 예를 들어, 마이코박테리아와 같은 박테리아, 톡소플라즈마와 같은 곰팡이 및 트리파노솜과 같은 원생생물(protist)으로부터 선별되거나 식별될 수 있다.

[0534] [522] 예를 들어, 사람에게 전염성이 있는 바이러스로부터 바이러스 단백질의 많은 면역원성 바이러스 펩타이드 성분이 있다. 수많은 인간 T-세포 에피토프가 단백질 HA 당단백질 FE17, S139/1, CH65, C05, 헤마글루티닌 1(HA1), 헤마글루티닌 2(HA2), 비구조적 단백질1 및 2 (NS1 및 NS 2), 매트릭스 단백질(matrix protein) 1 및 2(M1 및 M2), 핵 단백질 (NP), 뉴라미니다제(NA)에서의 펩타이드와 같은 인플루엔자 A 바이러스로부터의 단백질 내의 펩타이드에 매핑(mapping)되었고, 이들 펩타이드의 다수는 생체외 분석의 사용에 의해서와 같이 인간 면역 반응을 이끌어낼 수 있는 것으로 밝혀졌다. 유사하게, 다수의 인간 T-세포 에피토프가 단백질 pp65 (UL83),

UL128-131, 즉시-조기(immediate-early) 1 (IE-1; UL123), 당단백질 B, 외피 단백질(tegument protein)에서의 펩타이드와 같이 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV)으로부터의 펩타이드 성분에 매핑되었으며, 이들 펩타이드 중 다수가 생체외 분석의 사용과 같은 것에 의해 인간 면역반응을 이끌어내는 것으로 나타났다.

[0535] [523] 다른 예는 사람에게 다수의 면역원성 암 항원들이 있다는 것이다. 암 및/또는 종양 세포 항원의 CD8+ T-세포 에피토프는 당업계에 공지된 기술, 예를 들어, 차별화된 유전체학, 차별적 프로테오믹스, 면역단백질학, 예측 및 검증, 및 역유전 형질 감염(reverse-genetic transfection)과 같은 유전적 접근법을 사용하여 동정될 수 있다. 인간 암 및/또는 종양 세포에서 이미 확인되거나 예측되는 많은 항원성 및/또는 면역원성 T-세포 에피토프가 있다. 예를 들어, T-세포 에피토프는 예를 들어 ALK, CEA, N-아세틸글루코사미닐-트랜스페라지 V(GnT-V), HCA587, HER-2/neu, MAGE, Melan-A/MART-1, MUC-1, p53, 및 TRAG-3와 같은 신생물 세포에서 일반적으로 돌연변이 되거나 과발현된 인간 단백질에서 예측되었다(van der Bruggen P et al., *Science* 254: 1643-7 (1991); Kawakami Y et al., *J Exp Med* 180: 347-52 (1994); Fisk B et al., *J Exp Med* 181: 2109-17 (1995); Guilloux Y et al., *J Exp Med* 183: 1173 (1996); Skipper J et al., *J Exp Med* 183: 527 (1996); Brossart P et al., 93: 4309-17 (1999); Kawashima I et al., *Cancer Res* 59: 431-5 (1999); Papadopoulos K et al., *Clin Cancer Res* 5: 2089-93 (1999); Zhu B et al., *Clin Cancer Res* 9: 1850-7 (2003); Li B et al., *Clin Exp Immunol* 140: 310-9 (2005); Ait-Tahar K et al., *Int J Cancer* 118: 688-95 (2006); Akiyama Y et al., *Cancer Immunol Immunother* 61: 2311-9 (2012)). 또한 인간 암세포로부터의 T-세포 에피토프의 합성 변종들이 생성되었다(Lazoura E, Apostolopoulos V, *Curr Med Chem* 12: 629-39 (2005); Douat-Casassus C et al., *J Med Chem* 50: 1598-609 (2007)).

[0536] [524] 어느 T-세포 에피토프가 본 발명의 폴리펩타이드 및 분자에 사용될 수 있지만, 특정 T-세포 에피토프가 그들의 알려진 및/또는 실증적으로 결정된 특성에 기반하여 선호될 수 있다. 예를 들어, 다수의 종에서 그 게놈 내의 MHC 대립 유전자는 다중 MHC-1 분자 변종을 인코딩한다. MHC 클래스 I 단백질 다형성(polymorphism)은 CD8+ T-세포에 의한 항원-MHC 클래스 I 복합체 인식에 영향을 미칠 수 있기 때문에, T-세포 에피토프는 특정 MHC 클래스 I 다형성 및/또는 상이한 유전자형을 가지는 T-세포에 의해 인식될 수 있는 특정 항원-MHC 클래스 I 복합체의 능력에 대한 지식에 기초하여 본 발명에서의 사용을 위해 선택될 수 있다.

[0537] [525] 면역 원성, MHC 클래스 I 제한적 및/또는 특정 인간 백혈구 항원 (HLA) 변종(들)과 매칭되는 것으로 알려진 잘 정의된 펩타이드-에피토프들이 있다. 인간에 적용되거나 인간 표적 세포를 포함하는 경우, 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 숙련된 작업자에 의해 HLA-클래스 I- 제한 에피토프를 선택하거나 확인할 수 있다. 펩타이드가 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 능력은 추정 T-세포 에피토프의 면역원성 잠재력을 예측하는 데 사용될 수 있다. 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드의 능력은 소프트웨어 도구를 사용하여 점수를 매길 수 있다. T-세포 에피토프는 특정 인간 집단에서 보다 널리 퍼진 대립 유전자에 의해 코딩된 HLA 변종의 펩타이드 선택성에 기초하여 본 발명의 이종 T-세포 에피토프 성분으로서 사용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 인간 집단은 HLA 유전자의 개체에 따라 다양한 대립 유전자 때문에 MHC 클래스 I 분자의 알파 사슬에 대해 다형성을 갖는다. 특정 T-세포 에피토프는 특정 HLA 분자, 예를 들어, HLA-A 대립 유전자 그룹 HLA-A2 및 HLA-A3에 의해 인코딩되는 일반적으로 발생하는 HLA 변종에 의해 보다 효율적으로 제시될 수 있다.

[0538] [526] 이종 T-세포 에피토프로 사용하기 위하여 T-세포 에피토프를 선택할 때, 본 발명의 T-세포 에피토프 구성요소 다중 요인들은 프로테아좀, ERAAP/ERAP1, 타파신(tapasin), 및 TAP와 같은 요인들의 표적 세포에서의 존재 및 에피토프 특이성과 같이 에피토프 생성 및 수용성 MHC 클래스 I 분자에 대한 수송에 영향을 미치는 것으로 간주될 수 있다.

[0539] [527] 본 발명의 이종 T-세포 에피토프 구성요소로서 사용하기 위한 T-세포 에피토프를 선택할 때, 표적될 세포 유형 또는 세포 집단에 존재하는 MHC 클래스 I 분자와 가장 잘 일치하는 에피토프가 선택될 수 있다. 상이한 MHC 클래스 I 분자는 특정 펩타이드 서열에 우선적으로 결합하며, 특정 펩타이드-MHC 클래스 I 변종 복합체는 이펙터 T-세포의 T-세포 수용체(TCR)에 의해 특이적으로 인식된다. 당업자는 본 발명에서 사용되는 이종 T-세포 에피토프의 선택을 최적화하기 위해 MHC 클래스 I 분자 특이성 및 TCR 특이성에 대한 지식을 이용할 수 있다.

[0540] [528] 또한, MHC 클래스 I 제시를 위한 다중의 면역원성 T-세포 에피토프는 예를 들어 복수의 T-세포 에피토프의 동시 표적화 전달에 사용하기 위하여 본 발명의 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 포매될 수 있다. 다중의 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자의 예는 SEQ ID NO:253이다.

[0541] 4. 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에서의 부위-특이적 접합 부위들

[0542] [529] 본 발명의 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 시스테인, 라이신, 셀레노시스테인 또는 피롤린-카르복시-라이신 잔기와 같은 독특한 아미노산 잔기를 포함하며, 그것은 예를 들어 포유동물에 대한 투여시 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자에 원하는 특성을 부여하는 세포-표적화 분자 변경제를 포함하여 표적화 전달을 위한 제제 또는 화물에 직접적으로 또는 간접적으로 선택적으로 연결될 수 있다(예를 들어 WO 2018/106895 참조). 그러한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 분자들은 예를 들어 세포 내재화 자극, 효율적인 세포내 라우팅 지시 및/또는 강력한 세포독성과 같은 시가 독소 기능(들)을 보유하면서 다른 분자들에 결합하기 위하여 예를 들어 분자에서 독특한 아미노산 잔기와 같은 부위 특이적 위치를 구비할 수 있다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 예를 들어 독특한 아미노산의 기능기를 통하는 것과 같이 독특한 아미노산 잔기를 통하여 직접적으로 또는 간접적으로 다른 분자, 제제, 및/또는 화물에 접합될 수 있다(예를 들어 WO 2018/106895 참조).

[0543] B. 전달을 위한 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물

[0544] [530] 본 발명의 세포-표적화 분자는 그들 각자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들) 및 결합 영역(들)에 이종성이고 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 내에 포매되거나 삽입되지 않은 하나 이상의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 각각 포함한다.

[0545] [531] 청구된 발명의 목적을 위해, CD8+ T 세포 에피토프(MHC 클래스 I 에피토프 또는 MHC 클래스 I 펩타이드로도 알려짐)는 항원성 펩타이드로 이루어지는 분자 구조이며, 선형, 아미노산 서열로 나타낼 수 있다. 일반적으로 CD8+ T-세포 에피토프들은 8 내지 11 아미노산 잔기 크기의 펩타이드들이다(Townsend A, Bodmer H, *Annu Rev Immunol* 7: 601-24 (1989)); however, certain CD8+ T-cell epitopes have lengths that are smaller than eight or larger than eleven amino acids long (*see e.g.* Livingstone A, Fathman C, *Annu Rev Immunol* 5: 477-501 (1987); Green K et al., *Eur J Immunol* 34: 2510-9 (2004)).

[0546] [532] CD8+ T-세포 에피토프는 적어도 하나의 개체, 즉 항원 펩타이드의 면역계에 의해 인식 가능한 분자 구조이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 사실상 어느 CD8+ T-세포 에피토프로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T- 세포 에피토프-펩타이드 화물은 10^{-4} 몰 이하의 해리 상수(K_D)로 특성화되는 MHC 클래스 I 분자에 대한 결합 친화성을 가지거나 및/또는 결과로 야기되는 MHC 클래스 I-에피토프-펩타이드 복합체가 10^{-4} 몰 이하의 해리 상수(K_D)로 특성화되는 T-세포 수용체(TCR)에 대한 결합친화성을 가진다.

[0547] [533] T-세포 에피토프는 전술한 바와 같이 결합친화력에 의해 실증적으로 특성화될 수있다. T-세포 에피토프의 결정적인 구조적 요소는 숙련자에게 공지된 분석법, 예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발(alanine scanning mutagenesis) 및 결합 친화성 실험의 조합과 같은 확인 및 추가 분석이 가능하며, 이는 결정학적 또는 다른 실증적 구조 데이터를 또한 고려할 수 있다. 일부의 경우에 있어서, 에피토프-MHC 복합체 및/또는 에피토프-MHC-TCR 복합체에 대한 에피토프-펩타이드의 일부 또는 전부의 아미노산 잔기의 활발한 기여가 추정되거나 계산될 수 있다. 특정 잔기/위치는 결합 친화성 또는 중성 결정 인자로 고려되거나 분류될 수 있다. 또한, 결정기(determinant) 잔기/위치/구조는 접촉-결정, 특이성-결정 및/또는 친화도 결정으로 더 분류될 수 있다(Langman R, *Mol Immunol* 37: 55-61 (2000); Greenspan N, *Adv Cancer Res* 80: 147-87 (2001); Cohn M, *Mol Immunol* 42: 651-5 (2005)). 특정 CD8+ T-세포 에피토프는 아미노산 동일성 및/또는 위치에 약간의 변화를 허용하는 공통 아미노산 서열로 나타낼 수 있다.

[0548] [534] 본 발명의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 길이가 적어도 7 아미노산 잔기이다. 본 발명의 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 Stone J et al., *Immunology* 126: 165-76 (2009)에서의 공식을 사용하여 계산되었을 때 10 밀리몰(mM)(예: 1-100 μM) 미만의 K_D로 특성화되는 결합친화성을 가진 TCR에 의해 결합된다. 그러나, MHC-에피토프와 TCR 사이의 주어진 범위 내에서의 결합친화성은 항원성 및/또는 면역원성과 관련이 없다는 것을 유의해야 하는데(Al-Ramadi B et al., *J Immunol* 155: 662-73 (1995)), MHC I-펩타이드-TCR 복합체 안정성, MHC I-펩타이드 밀도 및CD8과 같은 TCR 보조인자(cofactor)의 MHC에 독립적인 기능들과 같은 것들에 기인한다(Baker B et al., *Immunity* 13: 475-84 (2000); Hornell T et al., *J Immunol* 170: 4506-14 (2003); Woolridge L et al., *J Immunol* 171: 6650-60 (2003))..

[0549] [535] T-세포 에피토프는 본 발명에서 사용하기 위한 다수의 공급원 분자로부터 선택되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 예

를 들어 미생물의 단백질과 같은 포유류에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 돌변변이된 인간 단백질 및/또는 악성 인간 세포에 의해 비정상적으로 발현된 인간 단백질로부터 유도되거나 생성될 수 있다. T-세포 에피토프는 합성 분자로부터 합성적으로 생성되거나 유도될 수 있다(Carbone F et al., *J Exp Med* 167: 1767-9 (1988); Del Val M et al., *J Virol* 65: 3641-6 (1991); Appella E et al., *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1: 177-84 (1995); Perez S et al., *Cancer* 116: 2071-80 (2010)).

[0550] [536] 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 다양한 공지된 항원, 예를 들어 인간 병원균의 잘 특성화된 면역원성 에피토프, 전형적으로는 가장 일반적인 병원성 바이러스 및 박테리아로부터 선택될 수 있다.

[0551] [537] CD8+ T-세포 에피토프는 숙련자에게 공지된 역면역법, 예를 들어 유전적 접근법, 라이브러리 스크리닝(library screening) 및 MHC 클래스 I 분자를 나타내는 세포로부터의 펩타이드의 용출 및 질량 분광법에 의한 서열결정(sequencing)과 같은 방법으로 식별할 수 있다(Van Der Bruggen P et al., *Immunol Rev* 188: 51-64 (2002)).

[0552] [538] 또한, 공지된 대조군과의 비교로서 주어진 MHC 클래스 I 대립 유전자에 대한 삼원항(ternary) MHC-펩타이드 복합체를 안정화시키는 펩타이드의 능력 측정에 기초한 다른 MHC-펩타이드 결합 분석이 개발되었다(예: MHC I-펩타이드 결합 분석, ProImmune, Inc., Sarasota, FL, U.S.). 그러한 접근법은 추정 CD8 + T 세포 에피토프-펩타이드의 효과를 예측하거나 또는 공지 된 CD8 + T-세포 에피토프에 관한 실증적 증거를 확증하는 것을 도울 수 있다.

[0553] [539] 어느 CD8+ T-세포 에피토프가 본 발명의 이종 CD8+ T-세포 에피토프로 사용되는 것으로 고려되지만 특정 CD8+ T-세포 에피토프가 원하는 성질에 기반하여 선택될 수 있다. 한 가지 목표는 CD8+ T-세포 과면역화 세포-표적화 분자를 생성하는 것인데, 그것은 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드가 세포 표면의 MHC 클래스 I 분자와 복합되어 표시될 때 그것이 강력한 체내 면역 반응을 유도할 수 있기 때문에 고도의 면역원성이라는 것을 의미한다.

[0554] [540] CD8+ T-세포 에피토프는 척추동물 면역 반응을 이끌어낼 수 있는 것으로 이미 알려진 다수의 공급원 분자들로부터 유도될 수 있다. CD8+ T-세포 에피토프는 예를 들어 병원체 미생물 단백질 및 비자기 암 항원과 같은 척추동물에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 유도될 수 있다. 또한, 감염성 미생물은 공지된 항원성 및/또는 면역원성 하위영역 또는 에피토프를 갖는 다수의 단백질을 함유할 수 있다. CD8+ T-세포 에피토프는 돌연변이된 인간 단백질 및/또는 예를 들어 암세포에 의해 발현된 돌연변이된 단백질과 같은 악성 인간 세포에 의해 비정상적으로 발현된 인간 단백질로부터 유도될 수 있다(Sjoblom T et al., *Science* 314: 268-74 (2006); Wood L et al., *Science* 318: 1108-13 (2007); Jones S et al., *Science* 321: 1801-6 (2008); Parsons D et al., *Science* 321: 1807-12 (2008); Wei X et al., *Nat Genet* 43: 442-6 (2011); Govindan R et al., *Cell* 150: 1121-34 (2012); Vogelstein B et al., *Science* 339: 1546-58 (2013); Boegel S et al., *Oncoimmunology* 3: e954893 (2014)).

[0555] [541] CD8+ T-세포 에피토프는 펩타이드, 단백질의 펩타이드 구성요소, 및 단백질로부터 유도된 펩타이드를 포함하여 포유동물 면역 반응을 이끌어 낼 수 있는 것으로 이미 알려진 다수의 공급원 분자로부터 선택되거나 유도될 수 있다. 예를 들어, 포유동물 숙주의 세포 내 병원체의 단백질은 CD8+ T-세포 에피토프의 공급원이다. 많이 연구된 항원 단백질이나 펩타이드가 있는 바이러스, 박테리아, 곰팡이 및 단일 세포 진핵 생물과 같은 수 많은 세포 내 병원체가 있다. CD8+ T-세포 에피토프는 인간 바이러스 또는 다른 세포 내 병원체, 예를 들어, 마이코박테리아와 같은 박테리아, 톡소플라즈마와 같은 곰팡이 및 트리파노솜(trypanosome)과 같은 원생 생물으로부터 선택되거나 식별될 수 있다.

[0556] [542] 예를 들어, 인간을 감염시키는 바이러스로부터 바이러스 단백질의 면역원성 바이러스 펩타이드 구성요소가 많이 알려져 있다. 다수의 인간 CD8 + T-세포 에피토프가 단백질 HA 당단백질 FE17, S139/1, CH65, C05, 헤마글루티닌 1(HA1), 헤마글루티닌 2(HA2), 비구조적 단백질 1 및 2(NS1 및 NS 2), 매트릭스 단백질 1 및 2(M1 및 M2), 핵단백질(NP), 뉴라미니다제(NA)에서의 펩타이드와 같은 펩타이드에 단백질 내에서 인플루엔자 A 바이러스로부터의 펩타이드에 매핑되었고, 이들 펩타이드들의 다수가 생체외 분석의 사용에 의해서와 같이 인간 면역 반응을 이끌어내는 것으로 밝혀졌다(Assarsson E et al, *J Virol* 82: 12241-51 (2008); Alexander J et al., *Hum Immunol* 71: 468-74 (2010); Wang M et al., *PLoS One* 5: e10533 (2010); Wu J et al., *Clin Infect Dis* 51: 1184-91 (2010); Tan P et al., *Human Vaccin* 7: 402-9 (2011); Grant E et al., *Immunol Cell Biol*

91: 184-94 (2013); Terajima M et al., *Virol J* 10: 244 (2013)). 유사하게, 다수의 인간 CD8+ T-세포 에피토프가 단백질pp65(UL83), UL128-131, 즉시-조기 1(IE-1; UL123), 당단백질 B, 외피 단백질과 같은 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV)로부터의 단백질의 펩타이드 구성요소에 매핑되었고, 이들 펩타이드들의 다수가 체외 분석의 사용에 의해서와 같이 인간 면역 반응을 이끌어내는 것으로 밝혀졌다(Schoppel K et al., *J Infect Dis* 175: 533-44 (1997); Elkington R et al, *J Virol* 77: 5226-40 (2003); Gibson L et al., *J Immunol* 172: 2256-64 (2004); Ryckman B et al., J Virol 82: 60-70 (2008); Sacre K et al., *J Virol* 82: 10143-52 (2008)).

[0557] [543] 또 다른 예는 인간에게 많은 면역원성 암 항원들이 있다는 것이다. 암 및/또는 종양 세포 항원의 CD8+ T-세포 에피토프는 당업계에 공지된 기술, 예를 들어, 차별화된 유전체학, 차별적 프로테오믹스, 면역단백질학, 예측 및 검증, 및 역유전형질 감염과 같은 유전적 접근법을 사용하여 당업자에 의해 식별될 수 있다(예를 들어, Admon A et al., *Mol Cell Proteomics* 2: 388-98 (2003); Purcell A, Gorman J, *Mol Cell Proteomics* 3: 193-208 (2004); Comber J, Philip R, *Ther Adv Vaccines* 2: 77-89 (2014) 참조). 인간 암 및/또는 종양 세포에서 이미 확인되었거나 예측되는 많은 항원성 및/또는 면역원성 T-세포 에피토프가 있다. 예를 들어, T-세포 에피토프는 예를 들어 ALK, CEA, GnT-V(N-acetylglucosaminyl-transferase V), HCA587, HER-2/neu, MAGE, Melan-A/MART-1, MUC-1, p53, 및 TRAG-3와 같은 신생물 세포에서 일반적으로 돌연변이된 또는 과발현된 인간 단백질에서 예측되어 왔다(van der Bruggen P et al., *Science* 254: 1643-7 (1991); Kawakami Y et al., *J Exp Med* 180: 347-52 (1994); Fisk B et al., *J Exp Med* 181: 2109-17 (1995); Guilloux Y et al., *J Exp Med* 183: 1173 (1996); Skipper J et al., *J Exp Med* 183: 527 (1996); Brossart P et al., 93: 4309-17 (1999); Kawashima I et al., *Cancer Res* 59: 431-5 (1999); Papadopoulos K et al., *Clin Cancer Res* 5: 2089-93 (1999); Zhu B et al., *Clin Cancer Res* 9: 1850-7 (2003); Li B et al., *Clin Exp Immunol* 140: 310-9 (2005); Ait-Tahar K et al., *Int J Cancer* 118: 688-95 (2006); Akiyama Y et al., *Cancer Immunol Immunother* 61: 2311-9 (2012)). In addition, synthetic variants of T-cell epitopes from human cancer cells have been created (*see e.g.*, Lazoura E, Apostolopoulos V, *Curr Med Chem* 12: 629-39 (2005); Douat-Casassus C et al., *J Med Chem* 50: 1598-609 (2007)).

[0558] [544] 이종 CD8+ T-세포 에피토프에 관하여 "화물(cargo)"이란 용어는 본 명세서에서 이종 CD8+ T-세포 에피토프가 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 유래 영역 내에 포매되거나 또는 삽입되거나 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 내에 포매 또는 삽입되지 않았다는 것을 나타낸다(WO 2015/113005). 따라서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 다중의 CD8+ T-세포 에피토프를 포함할 수 있지만 화물은 단 하나만을 포함할 수 있는데, 다른 이종 CD8+ T-세포 에피토프들은 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 시가 독소 A1 단편 영역 내로 포매 또는 삽입되기 때문이다.

[0559] [545] 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있지만, 특정의 CD8+ T-세포 에피토프가 그의 공지된 그리고/또는 실증적으로 결정된 특성에 기초하여 바람직할 수 있다. 인간 CD8+ T-세포 반응을 유도하는 면역원성 펩타이드-에피토프가 기술되어 있고 그리고/또는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 식별될 수 있다(Kalish R, *J Invest Dermatol* 94: 108S-111S (1990); Altman J et al., *Science* 274: 94-6 (1996); Callan M et al., *J Exp Med* 187: 1395-402 (1998); Dunbar P et al., *Curr Biol* 8: 413-6 (1998); Sourdive D et al., J Exp Med 188: 71-82 (1998); Collins E et al., *J Immunol* 162: 331-7 (1999); Yee C et al., *J Immunol* 162: 2227-34 (1999); Burrows S et al., *J Immunol* 165: 6229-34 (2000); Cheuk E et al., *J Immunol* 169: 5571-80 (2002); Elkington R et al, *J Virol* 77: 5226-40 (2003); Oh S et al., *Cancer Res* 64: 2610-8 (2004); Hopkins L et al., *Hum Immunol* 66: 874-83 (2005); Assarsson E et al, *J Virol* 12241-51 (2008); Semeniuk C et al., *AIDS* 23: 771-7 (2009); Wang X et al., *J Vis Exp* 61: 3657 (2012); Song H et al., *Virology* 447: 181-6 (2013); Chen L et al., *J Virol* 88: 11760-73 (2014)).

[0560] [546] 많은 종에서, MHC 유전자는 다수의 MHC-1 분자 변종을 인코딩한다. MHC 클래스 I 단백질 다형성은 CD8+ T-세포에 의한 항원-MHC 클래스 I 복합체 인식에 영향을 줄 수 있기 때문에 이종 T-세포 에피토프는 특정 MHC 클래스 I 다형성 및/또는 특정 항원-MHC 클래스 I 복합체가 상이한 유전자형의 T-세포에 의해 인식되는 능력에 기초하여 선택될 수 있다.

[0561] [547] 면역원성, MHC 클래스 I 제한적 및/또는 특정 인간 백혈구 항원(HLA) 변종(들)과 매칭(matching)되는 것으로 알려진 잘 정의된 펩타이드-에피토프가 있다. 인간에 적용되거나 인간 표적 세포를 포함하는 경우, HLA-클래스 I-제한 에피토프는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 당업자에 의해 선택되거나 식별될 수 있다. 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드의 능력은 추정 CD8+ T-세포 에피토프의 면역원성 잠재력을 예측하는

데 사용될 수 있다. 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드의 능력은 소프트웨어 도구를 사용하여 점수를 매길 수 있다. CD8+ T-세포 에피토프는 특정 인간 집단에서 더 널리 퍼진 대립 유전자에 의해 인코딩되는 HLA 변종의 펩타이드 선택성에 기초하여 본 발명의 CD8+ 이종 T-세포 에피토프 구성요소로서 사용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 인간 집단은 MHC 클래스 I 분자의 알파 사슬에 대해 다형성을 가지며, 가변 대립 유전자는 HLA 유전자에 의해 인코딩된다. 특정 T-세포 에피토프는 예를 들어, HLA-A 대립 유전자 그룹 HLA-A2 및 HLA-A3에 의해 인코딩되는 공통적으로 발생하는 HLA 변종과 같은 특정 HLA 분자에 의해 보다 효율적으로 제시될 수 있다.

[0562] [548] 본 발명의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소로서 사용하기 위한 CD8+ T-세포 에피토프를 선택할 때 CD8+ 에피토프는 표적될 세포-유형 또는 세포 집단에 존재하는 MHC 클래스 I 분자에 가장 잘 매칭이 되는 것으로 선택할 수 있다. 상이한 MHC 클래스 I 분자는 특정 펩타이드 서열에 우선적 결합을 나타내며, 특정 펩타이드-MHC 클래스 I 변이 복합체는 이펙터 T-세포의 TCR에 의해 특이적으로 인식된다. 당업자는 본 발명에서 사용되는 이종 T-세포 에피토프의 선택을 최적화하기 위해 MHC 클래스 I 분자 특이성 및 TCR 특이성에 대한 지식을 이용할 수 있다.

[0563] [549] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 예를 들어 항원 또는 항원 단백질과 같은 이종성 폴리펩타이드 내에 포함된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 이종 폴리펩타이드는 27kDa, 28kDa, 29kDa, 또는30kDa보다 크지 않다.

[0564] [550] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 2 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 모든 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 조합된 사이즈는 27kDa, 28kDa, 29kDa, 또는 30kDa보다 크지 않다.

[0565] [551] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서,이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 표준 프로테아좀과 비교하여 더 많은 면역프로테아좀(immunoproteasome), 중간 프로테아좀(intermediate proteasome) 및/또는 티모프로테아좀(thymoproteasome)을 갖는 세포에서는 더 잘 처리되지만, 다른 실시예들서는 그 반대이다.

[0566] [552] 본 발명의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T- 세포 에피토프-펩타이드 구성요소로서 사용하기 위해 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 선택할 때, MHC 클래스 I 제시 시스템에서 CD8+ T-세포 에피토프 생성 및 예를 들어 표적 세포에서 다음의 요인들의 특이성과 같이 수용성 MHC 클래스 I 분자에 대한 수송에 영향을 미칠 수 있는 다중의 요인들이 고려될 수 있다: 프로테아좀, ERAAP/ERAP1, 타파신, 및 TAP(Akram A, Inman R, *Clin Immunol* 143: 99-115 (2012)).

[0567] [553] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 중간 프로테아좀에 의해 온전한 형태로 단백질 분해성으로만 처리된다(Guillaume B et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 18599-604 (2010); Guillaume B et al., *J Immunol* 189: 3538-47 (2012)).

[0568] [554] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 표준 프로테아좀, 면역프로테아좀, 중간 프로테아좀 및/또는 티모 프로테아좀에 의해 붕괴되지 않으며, 그것은 또한 세포 유형, 사이토카인 환경, 조직 위치 등에 의존한다(Morel S et al., *Immunity* 12: 107-17 (2000); Chapiro J et al., *J Immunol* 176: 1053-61 (2006); Guillaume B et al., *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 107: 18599-604 (2010); Dalet A et al., *Eur J Immunol* 41: 39-46 (2011); Basler M et al., *J Immunol* 189: 1868-77 (2012); Guillaume B et al., *J Immunol* 189: 3538-47 (2012)).

[0569] [555] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 예를 들어 주어진 대상 또는 유전자형 그룹에서 또는 전술한 것으로부터 유도된 세포에서 CD8+ CTL 반응을 유발시킬 때 체내에서 "약한" 것과 같이 "약한" 에피토프로 간주된다(Cao W et al., *J Immunol* 157: 505-11 (1996)).

[0570] [556] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 예를 들어 NY-ESO-1 157-165A와 같은 종양세포 에피토프이다(Jager E et al. *J Exp Med* 187: 265-70 (1998)).

[0571] [557] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 유비퀴틴화(ubiquitination)를 증가시키기 위하여 그 아미노 말단에서 부피가 큰 또는 대전된 잔기를 가지도록 변형되었다(Grant E et al., *J Immunol* 155: 3750-8 (1995); Townsend A et al., *J Exp Med* 168: 1211-24 (1998); Kwon Y et al., *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 95: 7898-903 (1998)).

[0572] [558] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 단백질 분해

절단 확률을 높이기 위해 그 카르복시 말단에서 소수성 아미노산 잔기를 가지도록 변형되었다(Driscoll J et al., *Nature* 365: 262-4 (1993); Gaczynska M et al., *Nature* 365: 264-7 (1993)).

[0573] [559] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 트레지토프(Tregitope)이다. 트레지토프는 기능적으로 면역-억제 결과를 유발시킬 수 있는 에피토프-펩타이드로 정의된다. 자연적으로 발생하는 트레지토프의 예는 인간 면역글로불린 G 중쇄 불변 영역(Fcs) 및 Fab를 포함한다(Sumida T et al., *Arthritis Rheum* 40: 2271-3 (1997); Bluestone J, Abbas A, *Nat Rev Immunol* 3: 253-7 (2003); Hahn B et al., *J Immunol* 175: 7728-37 (2005); Durinovic-Bello I et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 11683-8 (2006); Sharabi A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 8810-5 (2006); De Groot A et al., *Blood* 112: 3303-11 (2008); Sharabi A et al., *J Clin Immunol* 30: 34-4 (2010); Mozes E, Sharabi A, *Autoimmun Rev* 10: 22-6 (2010)).

[0574] [560] 본 발명의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 위치는 일반적으로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역에 대해 카르복시 말단인 위치에서 세포-표적화 분자에 연결된다.

[0575] [561] 특정 구체예들에서, 세포-표적화 분자는 2 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 다중의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 상이한 종, 예컨대 상이한 미생물 종으로부터 유도된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 바이러스 또는 2 이상의 상이한 박테리아 종들로부터 유도된다(Engelhorn M et al., *Mol Ther* 16: 773-81 (2008)). 또 다른 특정 구체예들에서, 2 이상의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 미생물 및 인간 암세포로부터 온다.

[0576] C. 세포-표적화 결합 영역들

[0577] [562] 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 세포-표적화 결합 영역을 포함한다.

[0578] [563] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 예를 들어 고친화성으로 표적 생체분자의 세포외 부분(예: 세포외 표적 생체분자)에 특이적으로 결합될 수 있는 도메인, 분자 모이어티, 또는 제제와 같은 세포-표적화 성분이다. 당업자에게 알려진 또는 알려진 기술을 사용하여 당업자가 발견할 수 있는 결합 영역의 유형은 매우 많다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 요구되는 결합 특성을 나타내는 어느 세포-표적화 구성요소는 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서 결합 영역으로서 사용될 수 있다.

[0579] [564] 표적 생체분자의 세포외 부분은 분자가 예를 들어 표적 생체분자가 세포의 세포 표면에서 발현되었을 때와 같이 분자가 세포에 물리적으로 결합되었을 때 세포외 환경에 노출된 그의 구조의 한 부분을 가리킨다. 이 맥락에서, 세포외 환경에 노출되었다는 것은 표적 생체분자의 일부분이 예를 들어 항체 또는 단일-도메인 항체 도메인, 나노바디, 낙타과 또는 연골 어류로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 단쇄 가변 단편 또는 면역글로불린에 대한 어느 수의 조작된 대안적 스캐폴드와 같이 항체보다 작은 결합 모이어티에 의해 접근가능하다는 것을 의미한다(아래 참조). 세포외 환경에 대한 노출 또는 세포에 물리적으로 결합된 표적 생체분자의 부분에 대한 접근성은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 당업자가 실증적으로 결정할 수 있다.

[0580] [565] 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 예를 들어 리간드, 펩타이드, 면역글로불린형 결합 영역, 단클론 항체, 조직된 항체 유도체, 또는 조작된 항체에 대한 대안일 수 있다.

[0581] [566] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 고친화성으로 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질성 모이어티이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 무작위로 생성된 펩타이드 서열, 자연적으로 발생하는 리간드 또는 이의 유도체, 면역글로불린 유도 도메인, 면역글로불린 도메인에 대한 대안으로서 합성 조작된 스캐폴드 등과 같은 하나 이상의 다양한 펩타이드 또는 폴리펩타이드 모이어티를 포함할 수 있다(WO 2005/092917; WO 2007/033497; Cheung M et al., *Mol Cancer* 9: 28 (2010); US2013/196928; WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764). 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자에 선택적 및 특이적으로 결합할 수 있는 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다.

[0582] [567] 특정 리간드, 단클론 항체, 조작된 항체 유도체 및 항체에 대한 조작된 대안과 같이 그들의 결합 특성을 통해 특정 세포 유형에 분자를 표적하는데 유용한 다수의 결합 영역들이 당업계에 공지되어 있다.

[0583] [568] 하나의 특정한 그러나 비제한적인 측면에 따르면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 세포외 표

적 생체분자, 일반적으로 세포 표면 수용체에 대한 결합 기능성을 유지하는 자연적으로 발생하는 리간드 또는 그의 유도체를 포함한다. 예를 들어 당업계에 알려진 다양한 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬은 본 발명의 세포-표적화 분자를 동족 사이토카인 수용체(cognate cytokine receptor), 성장 인자 수용체, 또는 호르몬 수용체를 발현하는 특정 세포-유형의 세포 표면에 표적하는데 사용될 수 있다. 리간드의 특정한 비제한적 예는 안지오제닌(angiogenin), B-세포 활성화 인자(BAFF, APRIL), 콜로니 자극 인자(CSF), 표피 성장 인자(EGF), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 인터페론, 인터류킨(예: IL-2, IL-6, 및 IL-23), 신경 성장 인자(NGF), 혈소판 유래 성장 인자, 변형 성장 인자(TGF), 및 종양 괴사 인자(TNF)를 포함한다(대안적 명칭은 괄호 안에 표기).

[0584] [569] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정의 다른 구체예들에 따라, 결합 영역은 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있는 합성 리간드를 포함한다(Liang S et al., *J Mol Med* 84: 764-73 (2006); Ahmed S et al., *Anal Chem* 82: 7533-41 (2010); Kaur K et al., *Methods Mol Biol* 1248: 239-47 (2015)).

[0585] [570] 특정 구체예들에서, 결합 영역은 예를 들어 AA 펩타이드(AApeptide), 감마-AA 펩타이드(gamma-AApeptide), 및/또는 설포노-감마- AA 펩타이드(sulfono-γ-AApeptide)와 같은 펩티도미메틱(peptidomimetic)을 포함한다(Pilsl L, Reiser O, *Amino Acids* 41: 709-18 (2011); Akram O et al., *Mol Cancer Res* 12: 967-78 (2014); Wu H et al., *Chemistry* 21: 2501-7 (2015); Teng P et al., *Chemistry* 2016 Mar 4)).

[0586] [571] 하나의 특정한 그러나 비제한적인 측면에 따르면 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "면역글로불린형 결합 영역"은 항원 또는 에피토프와 같은 하나 이상의 표적 생체분자에 결합할 수 있는 폴리펩타이드 영역을 가리킨다. 결합 영역들은 표적 생체분자에 결합할 수 있는 그들의 능력에 의하여 기능적으로 정의된다. 면역글로불린형 결합 영역들은 일반적으로 항체 또는 항체 유사 구조로부터 유도되지만 다른 원천으로부터의 대안적 스캐폴드 또한 용어의 범위 내에서 고려된다.

[0587] [572] 면역글로불린(Ig) 단백질은 Ig 도메인으로 알려진 구조적 도메인을 가진다. Ig 도메인의 길이는 약 70-110 개의 아미노산 잔기의 범위이고 특징적인 Ig-접힘을 가지며, 전형적으로 7 내지 9 개의 역평행 베타 가닥(strand)이 샌드위치형 구조를 형성하는 2 개의 베타 시트로 배열된다. Ig 접힘은 샌드위치의 내부 표면상의 소수성 아미노산 상호 작용 및 가닥의 시스테인 잔기들 사이에 고도로 보존된 이황화 결합에 의해 안정화된다. Ig 도메인은 가변적 (IgV 또는 V-세트), 상수(IgC 또는 C-세트) 또는 중간체(IgI 또는 I-세트)일 수 있다. 일부 Ig 도메인은 "상보적 결정 영역"으로도 불리는 상보성 결정 영역(CDR)과 연관될 수 있으며, 이는 그들의 에피토프에 결합하는 항체의 특이성에 중요하다. Ig-유사 도메인은 또한 비면역글로불린 단백질에서 발견되며, 이를 기초로 Ig 슈퍼패밀리 단백질의 구성원으로 분류된다. HUGO 유전자명명위원회(HGNC)는 패밀리를 포함한 Ig-유사 도메인의 구성원의 리스트를 제공한다.

[0588] [573] 면역글로불린형 결합 영역은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 폴리펩타이드 서열일 수 있는데, 여기서 아미노산 서열은 천연 항체 또는 비면역글로불린 단백질의 Ig-유사 도메인으로부터, 예를 들어 라이브러리 스크리닝에 의한 분자 공학 또는 선택에 의해 변이된 것이다. 재조합 DNA 기술 및 면역글로불린형 결합 영역의 생성에서 시험관내 라이브러리 스크리닝의 관련성 때문에, 항체는 체내 및/또는 치료용으로 보다 작은 크기, 세포 진입 또는 다른 개선과 같은 원하는 특성을 얻기 위해 재설계될 수 있다. 가능한 변이형은 많으며, 단지 하나의 아미노산의 변화에서 예를 들어 가변 영역의 완전한 재설계까지 다양할 수 있다. 전형적으로, 가변 영역에서의 변화는 항원-결합 특성을 개선하거나, 가변 영역 안정성을 개선 시키거나, 면역 원성 반응의 잠재력을 감소시키기 위해 수행될 것이다.

[0589] [574] 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 면역글로불린형 결합 영역이 있다. 특정 구체예들에서, 면역글로불린형 결합 영역은 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은 면역글로불린 결합 영역으로부터 유도된다. 특정 구체예들에서, 면역글로불린형 결합 영역은 어떤 면역글로불린 도메인으로부터도 유도되지 않았으나 세포외 표적 생체분자에 대한 고친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린 결합 영역과 같이 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된 면역글로불린로부터의 상보성 결정 영역들을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어지는 폴리펩타이드 스캐폴드를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0590] [575] 또한, 종래 기술에는 고친화성 결합 특성을 통해 폴리펩타이드를 특정 세포-유형에 대하여 폴리펩타이드를 표적화하는데 유용한 수 많은 결합 영역이 존재한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 결합 영역은 다음을 포함하는 군으로부터 선택된 면역글로불린 도메인을 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인

항체 단편(sdAb), 낙타과 유래 중쇄 항체도메인(V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편), 낙타과 V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편 유래 중쇄 항체도메인, 연골 어류-유래 중쇄 항체 도메인, 면역글로불린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변(scFv) 단편, 중쇄 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 항체 가변 도메인(Fv) 단편, 치환(permutated) Fv(pFV), 단쇄 Fv-C_H3 미니바디, 이량체 C_H2 도메인 단편(C_H2D), Fc 항원 결합 도메인(Fcab), 분리된 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된 프레임워크 영역 3, CDR3, 프레임워크 영역 4(FR3-CDR3-FR4) 폴리펩타이드, 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, scFv-Fc 융합체, 원-암(one-arm) 단쇄 Fab 구성체, 다량체화 scFv 단편(이중체(diabodies), 삼중체(triabodies), 사중체(tetrabodies)), 이황화-안정화 항체 가변(Fv) 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 이황화-안정화 항원-결합(Fab) 단편, 이가 나노바디, 이가 미니바디, 이가F(ab')2 단편(Fab 이량체), 이중특이적 탠덤(tandem) V_HH 단편, 이중특이적 탠덤 scFv 단편, 이중특이적 나노바디, 이중특이적 미니바디, 원-암(one-arm) 단쇄 Fab 이종이량체 이중특이적 구성체, 및 그의 결합 기능이 유지된 전술한 항목의 어느 유전적으로 조작된 대응물(Brinkmann U et al., *J Mol Biol* 268: 107-17 (1997); WÖrn A, Pluckthun A, *J Mol Biol* 305: 989-1010 (2001); Xu L et al., *Chem Biol* 9: 933-42 (2002); Wikman M et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 455-62 (2004); Binz H et al., *Nat Biotechnol* 23: 1257-68 (2005); Hey T et al., *Trends Biotechnol* 23 :514-522 (2005); Holliger P, Hudson P, *Nat Biotechnol* 23: 1126-36 (2005); Gill D, Damle N, *Curr Opin Biotech* 17: 653-8 (2006); Koide A, Koide S, *Methods Mol Biol* 352: 95-109 (2007); Byla P et al., *J Biol Chem* 285: 12096 (2010); Zoller F et al., *Molecules* 16: 2467-85 (2011); Alfarano P et al., *Protein Sci* 21: 1298-314 (2012); Madhurantakam C et al., *Protein Sci* 21: 1015-28 (2012); Varadamsetty G et al., *J Mol Biol* 424: 68-87 (2012); Reichen C et al., *J Struct Biol* 185: 147-62 (2014); Schanzer J et al., *J Biol Chem* 289: 18693-706 (2014)).

[0591] [576] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 다음을 포함하는 군으로부터 선택된다: 자율 V_H 도메인(예: 낙타과, 쥐과, 또는 인간 원천으로부터), 단일-도메인 항체 도메인(sdAb), 낙타과 유래 중쇄 항체 도메인(V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편), 낙타과 V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편 유래 중쇄 항체 도메인, 연골 어류 유래 중쇄 항체 도메인, 면역글로불린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변(scFv) 단편, 나노바디, V_H 도메인을 포함하는 카멜화된("camelized" 또는 "camelised") 스캐폴드, 중쇄 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 단쇄 Fv-C_H3 미니바디, 이량체 C_H2 도메인 단편(C_H2D), Fc 항원 결합 도메인(Fcab), 분리된 상보성 결정 영역 3(CDR3) 단편, 제한된 프레임워크 영역 3, CDR3, 프레임워크 영역 4(FR3-CDR3-FR4) 폴리펩타이드, 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, scFv-Fc 융합체, 다량체화 scFv 단편(이중체, 삼중체, 사중체), 이황화-안정화 항체 가변(Fv) 단편(dsFv), V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 이황화-안정화 항원-결합(Fab) 단편, 이황화-안정화 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단쇄 가변-영역 단편(sc-dsFv), 이가 나노바디, 이가 미니바디, 이가 $F(ab')_2$ 단편(Fab 이량체), 이중특이적 탠덤 V_HH 단편, 이중특이적 탠덤 scFv 단편, 이중특이적 나노바디, 이중특이적 미니바디, 및 그의 파라토프 및 결합 기능이 유지된 전술한 항목의 어느 유전적으로 조작된 대응물(Ward E et al., *Nature* 341: 544-6 (1989); Davies J, Riechmann L, *Biotechnology (NY)* 13: 475-9 (1995); Reiter Y et al., *Mol Biol* 290: 685-98 (1999); Riechmann L, Muyldermans S, *J Immunol Methods* 231: 25-38 (1999); Tanha J et al., *J Immunol Methods* 263: 97-109 (2002); Vranken W et al., *Biochemistry* 41: 8570-9 (2002); Dottorini T et al., *Biochemistry* 43: 622-8 (2004); Jespers L et al., *J Mol Biol* 337: 893-903 (2004); Jespers L et al., *Nat Biotechnol* 22: 1161-5 (2004); Spinelli S et al., *FEBS Lett* 564: 35-40 (2004); To R et al., *J Biol Chem* 280: 41395-403 (2005); Tanha J et al., *Protein Eng Des Sel* 19: 503-9 (2006); Saerens D et al., *Curr Opin Pharmacol* 8: 600-8 (2008); Dimitrov D, *MAbs* 1: 26-8 (2009); Chen I et al., *Mol Biosyst* 6: 1307-15 (2010); Huang Y et al., *J Biol Chem* 285: 7880-91 (2010); Lee et al., *Biochem Biophys Res Commun* 411: 348-53 (2011); Ahmad Z et al., *Clin Dev Immunol* 2012: 980250 (2012); Baral T et al., *PLoS One* 7: e30149 (2012); Weiner L, *Cell* 148: 1081-4 (2012)).

[0592] [577] 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자의 결합 영역은 다가 및 이중특이적이지만 특이성은 단일의 표적에 대한 것, 즉 동일한 또는 단일 세포외 표적 생체분자에 존재하는 상이한 세포외 에피토프들을 결합하는 상이한 결합 영역들로 인한 이중특이성이다(Schanzer J et al., *Antimicrob Agents Chemother* 55: 2369-78 (2011)).

[0593] [578] 면역글로불린 도메인 및/또는 단편은 시스테인 잔기(들) 및/또는 이황화 결합(들)의 추가 또는 제거에 의

해 그리고/또는 다른 잔기들의 변형에 의해 본 발명의 세포-표적화 분자에서 세포 표적화 모이어티로서 사용하기 위해 변형될 수 있다(Young N et al., *FEBS Lett* 377: 135-9 (1995); Wirtz P, Steipe B, *Protein Sci* 8: 2245-50 (1999); Barthelemy P et al., *J Biol Chem* 283: 3639-54 (2008); Arabi-Ghahroudi M et al., *Protein Eng Des Sel* 22: 59-66 (2009); Zhao J et al., *Int J Mol Sci* 12: 1-11 (2010); Duan Y et al., *Mol Immunol* 51: 188-96 (2012); Kim D et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 581-9 (2012) Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013)).

[0594] [579] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 면역글로불린 도메인 및/또는 예를 들어 특정 면역글로불린의 B 및 Fβ 가닥 사이에서 자연적으로 발견되는 이황화 결합 및/또는그들의 면역글로불린 유래 중쇄 및 경쇄 사이의 이황화 결합과 같은 도메인 내 이황화 결합을 갖는 Ig 접힘 구조를 포함하는 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다. 그러나 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 분자들은 그들이 도메인 내 이황화 결합 또는 하나 이상의 면역글로불린형 결합 영역 내에서 어느 도메인 내 이황화 결합을 포함하지 않는다해도 매우 안정적이다(Proba K et al., *Biochemistry* 37: 13120-7 (1998); Worn A, Pluckthun A, *Biochemistry* 37: 13120-7 (1998); Worn A, Pluckthun A, *FEBS Lett* 427: 357-61 (1998); Ramm K et al., *J Mol Biol* 290: 535-46 (1999); Tanaka T, Rabbitts T, *J Mol Biol* 376: 749-57 (2008)).

[0595] [580] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 용해도를 향상시키고, 안정성을 향상 시키며 및/또는 달리결합 영역을 "카멜화(camelize)"시키기 위해 특정 낙타과 V_HH "사분자(tetrad)" 돌연변이로 조작된 면역글로불린으로부터 유도된 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다(Vincke C et al., *J Biol Chem* 284: 3273-84 (2009); Perchiacca J et al., *Proteins* 79: 2637-47 (2011); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013)).

[0596] [581] 당업자는 면역글로불린 도메인 및/또는 단편을 포함하는 그리고/또는 달리 면역글로불린 유래 성분을 포함하는 분자의 응집을 최소화 및/또는 방지하기 위하여 당업계에 공지된 다양한 접근법을 사용할 수 있다(Jespers L et al., *Nat Biotechnol* 22: 1161-5 (2004); Daugherty A, Mrsny R, *Adv Drug Deliv Rev* 58: 686-706 (2006); Christ D et al., *Protein Eng Des Sel* 20: 413-6 (2007); Wang W et al., *J Pharma Sci* 96: 1-26 (2007); Famm K et al., *J Mol Biol* 376: 926-31 (2008); Arabi-Ghahroudi M et al., *Protein Eng Des Sel* 22: 59-66 (2009); Wang X et al., *MAbs* 1: 254-267 (2009); Dudgeon K et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 10879-84 (2012); Kim D et al., *Methods Mol Biol* 911: 355-72 (2012); Perchiacca J et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 591-601 (2012); Schaefer J, Pluckthun A, *J Mol Biol* 417: 309-335 (2012); Buchanan A et al., *MAbs* 5: 255-62 (2013); Lee C et al., *Trends Biotechnol* 31: 612-20 (2013); Tiller T et al., *MAbs* 5: 445-470 (2013); Kim D et al., *Biochim Biophys Acta* 1844: 1983-2001 (2014); Perchiacca J et al., *Protein Eng Des Sel* 27: 29-39 (2014); Rouet R et al., *FEBS Lett* 588: 269-77 (2014); Swift J et al., *Protein Eng Des Sel* 27: 405-9 (2014); Enever C et al., *Protein Eng Des Sel* 28: 59-68 (2015)).

[0597] [582] 당업자는 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 결합 영역들을 안정시키기 위하여 분자간 이황화 결합의 추가 또는 유지를 사용할 수 있다(예를 들어 Glockshuber R et al., *Biochemistry* 29: 1362-7 (1990); Stanfield R et al., *Science* 305: 1770-3 (2004); Hagihara Y et al., *J Biol Chem* 282: 36489-95 (2007); Chan P et al., *Biochemistry* 47: 11041-54 (2008); Saerens D et al., *J Mol Biol* 478-88 (2008); Hussack G et al., *PLoS* One 6: e28218 (2011); Govaert J et al., *J Biol Chem* 287: 1970-9 (2012); Kim D et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 581-9 (2012); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013); McConnell A et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 581-9 (2013); Feige M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 8155-60 (2014); Hagihara Y, Saerens D, *Biochim Biophys Acta* 1844: 2016-2023 (2014); Kim D et al., *Mabs* 6: 219-35 (2014) 참조).

[0598] [583] 예를 들어, 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 원하지 않는 분자간 연관, 다량체 및/또는 예를 들어, 이황화-안정된 scFv, Fv 단편, 또는 Fab(예를 들어 Reiter Y et al., *J Biol Chem* 269: 18327-31 (1994); Kuan C, Pastan I, *Biochemistry* 35: 2872-7 (1996); Almog O et al., *Proteins* 31: 128-38 (1998); Schoonjans R et al., *J Immunol* 165: 7050-7 (2000); Olafsen T et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 21-7 (2004); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013); U.S. 20120283418 참조) 사용에 의한 응집체; 베이스 루프 연결(Brinkmann U et al., *J Mol Biol* 268: 107-17 (1997)); 및/또는 대전된 잔기, 글리칸의 추가 및/또는 면역글로불린-도메인 절단과 같은 다른 변형(Gong R et al., *Mol Pharm* 10: 2642-52 (2013); Lee C et al., *Trends Biotechnol* 31: 612-20 (2013); Goldman E et al., *Protein Expr Purif* 95: 226-32

(2014))의 형성을 최소화하기 위하여 조작된다.

[0599] [584] 본 발명의 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어, 보다 짧은 링커를 사용하는 것으로(전형적으로 12 아미노산 잔기 미만) 그리고/또는 scFv의 중쇄 및 경쇄를 연결하는 이황화-안정화된 링커를 사용하는 것으로 응집하지 않도록 조작된 scFv인 면역글로불린형 결합 영역을 포함한다(Brinkmann U et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7538-42 (1993); Whitlow M et al., *Protein Engineering* 6: 989-95 (1993); Reiter Y et al., *Biochemistry* 33: 5451-9 (1994); Gong R et al., *Molecular Pharmaceutics* 10: 2642-52 (2013)).

[0600] [585] 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역(들)으로 사용될 수 있는 면역글로불린의 불변 영역으로부터 유도된 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 결합 영역들이 있는데, 예를 들어, 조작된 이량체 Fc 도메인, 단량체 Fc 도메인(mFcs), scFv-Fcs, V_HH-Fcs, CH2 도메인, 단량체 C_H3s 도메인(mC_H3s), 합성으로 재프로그램된 면역글로불린 도메인 및/또는 리간드와 면역글로불린 도메인의 하이브리드 융합과 같은 것들이 있다(Hofer T et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12451-6 (2008); Xiao J et al., *J Am Chem Soc* 131: 13616-8 (2009); Xiao X et al., *Biochem Biophys Res Commun* 387: 387-92 (2009); Wozniak-Knopp G et al., *Protein Eng Des Sel* 23 289-97 (2010); Gong R et al., *PLoS ONE* 7: e42288 (2012); Wozniak-Knopp G et al., *PLoS ONE* 7: e30083 (2012); Ying T et al., *J Biol Chem* 287: 19399-408 (2012); Ying T et al., *J Biol Chem* 288: 25154-64 (2013); Chiang M et al., *J Am Chem Soc* 136: 3370-3 (2014); Rader C, *Trends Biotechnol* 32: 186-97 (2014); Ying T et al., *Biochimica Biophys Acta* 1844: 1977-82 (2014)).

[0601] [586] 특정의 다른 구체예들에 따라 결합 영역은 전통적인 면역글로불린으로부터가 아닌 면역 체계의 일부로서 기능하는 세포막 결합 수용체로부터의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-표적화 결합 영역은 단쇄 T-세포 수용체 가변 단편(scTv), 단쇄 TCR(scTCR), 이황화-안정화 T-세포 수용체 가변 단편(dsTv), 및/또는 T-세포 수용체 가변 단편 이황화-안정화Fv 헤테로다이머(TCR dsFv heterodimer)를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다.

[0602] [587] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-표적화 결합 영역은 가용성의 단일 단쇄 T-세포 수용체 가변 단편(가용성 scTv) 및/또는 TCR dsFv 헤테로다이머이다(Novotny J et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8646-50 (1991); Soo Hoo, W et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4759-63 (1992); Shusta E et al., *J Mol Biol* 292: 949-56 (1999); Holler P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 5387-92 (2000); Boulter J et al., *Protein Eng* 16: 707-11 (2003); Li Y et al., *Nat Biotechnol* 23: 349-54 (2005); Weber K et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 19033-8 (2005); Dunn S et al., *Protein Sci* 15: 710-21 (2006); Richman S, Kranz D, *Biomol Eng* 24: 361-73 (2007); Varela-Rohena A et al., *Nat Med* 14: 1390-5 (2008); Sadelain M et al., *Curr Opin Immunol* 21: 215-23 (2009); Aggen D et al., *Protein Eng Des Sel* 24: 361-72 (2011); WO1999060120; WO2001057211; WO2003020763; US 7,329,731). 대부분의 면역글로불린과는 달리 자연적으로 발생하는 scTv는 전형적으로 에피토프-펩타이드-MHC 단백질 복합체에 적당한 친화성으로 결합한다. scTv들이 분리되었을 때 그러한 세포-표면 표적들(즉 pMHC 형태로 세포들에 물리적으로 결합된 세포외 표적 생체분자)에 결합하는 한면, scTv들은 또한 독소 단백질과 같은 이펙터 분자에 대한 융합시 세포-표적화를 위한 그들의 결합친화성을 유지할 수 있다(Epel M et al., *Cancer Immunol Immunother* 51: 563-73 (2002)). 그러한 scTv들이 고친화성 결합, 특이성 및 선택성을 가지고 새로운 표적을 인식하도록 조작될 수 있지만 표적들은 전형적으로 척추동물 세포의 표면에 표시되는 MHC-단백질-비자기 에피토프-펩타이드 복합체들이다. 그러나 흉선 선택(thymic selection) 중에 결실된 자연적으로 발생하는 TCR은 종종 고친화성으로 자기-에피토프-MHC-복합체에 결합한다. 또한 scTv는 원하는 결합 상호작용의 친화성 및/또는 안정성을 향상시키기 위해 그 가변 도메인(들)에서 돌연변이 될 수 있다(Shusta E et al., *Nat Biotechnol* 18: 754-9 (2000); Richman S et al., *Mol Immunol* 46: 902-16 (2009)). dsTCR을 만들기 위한 scTCR에서 가용성 증가 돌연변이의 도입 및/또는 TCR불변영역에서의 비천연 이황화 결합은 scTv의 안정성 및 접힘 특성을 크게 증가시킬 수 있다(Molloy P et al., *Curr Opin Pharmacol* 5: 438-43 (2005); WO2003020763). 또한 그것은 Vα 도메인-링커-Vâ 도메인의 아미노에서 카르복시까지의 배향에서 scTCR의 배형에 의한 scTv의 안정성 및 생산을 개선할 수 있다(Loset G et al., *Protein Eng Des Sel* 20: 461-72 (2007); Richman S et al., *Mol Immunol* 46: 902-16 (2009)). 다양한 돌연변이의 도입은 또한 예를 들어 효모 세포에서와 같이 숙주세포 시스템에서의 발현을 개선할 수 있다(Richman S et al., *Mol Immunol* 46: 902-16 (2009)).

[0603] [588] 특정 다른 구체예들에 따라, 결합 영역은 면역글로불린 도메인에 대한 조작된 대안의 스캐폴드를 포함한

다. 면역글로불린-유래 구조와 유사한 기능적 특성, 예를 들어 표적 생체분자의 고친화성 및 특이적 결합과 같은 기능을 나타내는 조작된 대안적 스캐폴드는, 예를 들어, 보다 큰 안정성 또는 감소된 면역원성과 같은 특정 면역글로불린 도메인에 대한 향상된 특성을 제공할 수 있다. 일반적으로, 면역글로불린에 대한 대안적 스캐폴드는 20kDa 미만으로, 단일 폴리펩타이드 사슬로 구성되고, 시스테인 잔기가없고, 상대적으로 높은 열역학적 안정성을 나타낸다.

[0604] [589] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 면역글로불린유형 결합 영역은 다음을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 조작된 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP); 제10 피브로넥틴-유래, 제10 피브로넥틴 유형 III(10Fn3) 도메인(모노바디, AdNectins™ 또는 AdNexins™); 조작된 테나신-유래, 테나신 유형 III 도메인(Centryns™); 폴리펩타이드(DARPins™)를 함유하는 조작된 안키린 반복 모티프; 조작된 저밀도 지단백질 수용체 유래 A 도메인(LDLR-A)(Avimers™); 리포칼린 (안티칼린); 조작된 프로테아제 억제제 유래 쿠니츠 도메인; 단백질-A-유래, Z 도메인(Affibodies™); 감마-B 크리스탈-유래 스캐폴드 또는 조작된 유비퀴틴-유래 스캐폴드(아필린); Sac7d-유래 폴리펩타이드(Nanoffitins® 또는 아피틴); Fyn 유래 SH2 도메인(Fynomers®); 및 조작된 항체 모방체 및 그 결합 기능성을 보유한 전술한 항목의 어느 유전적으로 조작된 대응물(Worn A, Pluckthun A, *J Mol Biol* 305: 989-1010 (2001); Xu L et al., *Chem Biol* 9: 933-42 (2002); Wikman M et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 455-62 (2004); Binz H et al., *Nat Biotechnol* 23: 1257-68 (2005); Hey T et al., *Trends Biotechnol* 23 :514-522 (2005); Holliger P, Hudson P, *Nat Biotechnol* 23: 1126-36 (2005); Gill D, Damle N, *Curr Opin Biotech* 17: 653-8 (2006); Koide A, Koide S, *Methods Mol Biol* 352: 95-109 (2007); Byla P et al., *J Biol Chem* 285: 12096 (2010); Zoller F et al., *Molecules* 16: 2467-85 (2011); Alfarano P et al., *Protein Sci* 21: 1298-314 (2012); Madhurantakam C et al., *Protein Sci* 21: 1015-28 (2012); Varadamsetty G et al., *J Mol Biol* 424: 68-87 (2012)).

[0605] [590] 예를 들어, CD20 발현 세포들에 대한 고친화성 결합을 나타내는 조직된 Fn3(CD20) 결합 영역 스캐폴드가 있다(Natarajan A et al., *Clin Cancer Res* 19: 6820-9 (2013)).

[0606] [591] 예를 들어 수많은 대안적 스캐폴드들이 세포외 수용체 HER2에 결합하는 것으로 파악되었다(Wikman M et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 455-62 (2004); Orlova A et al. *Cancer Res* 66: 4339-8 (2006); Ahlgren S et al., *Bioconjug Chem* 19: 235-43 (2008); Feldwisch J et al., *J Mol Biol* 398: 232-47 (2010); U.S. patents 5,578,482; 5,856,110; 5,869,445; 5,985,553; 6,333,169; 6,987,088; 7,019,017; 7,282,365; 7,306,801; 7,435,797; 7,446,185; 7,449,480; 7,560,111; 7,674,460; 7,815,906; 7,879,325; 7,884,194; 7,993,650; 8,241,630; 8,349,585; 8,389,227; 8,501,909; 8,512,967; 8,652,474; 및 미국특허출원20110059090). 대안적인 항체 형태 이외에도, 항체-유사 결합 능력은 예를 들어, 올리고머, RNA 분자, DNA 분자, 탄수화물 및 글리코칼릭스칼릭사렌(glycocalyxcalixarenes)(Sansone F, Casnati A, *Chem Soc Rev* 42: 4623-39 (2013)) 또는 부분적으로 단백질성인 화합물, 예를 들어, 펩타이드 및 칼릭사렌-펩타이드 조성물(미국 특허 제 5,770,380 호 참조)과 결합된 페놀-포름알데히드 고리 올리고머가 있다.

[0607] [592] 특정 구체예들에서, 보관하는 동안 또는 투여한 후, 그러나 표적 세포에 도달하기 전에 불안정성을 피하기 위해서와 같이, 프로테아제-저항성 면역글로불린 도메인 및/또는 합성 안정된 scFv 단편을 사용하는 것이 바람직 할 수 있다(Ewert S et al., *Methods* 34: 184-99 (2004); Honegger et al., *Protein Eng Des Sel* 22: 135-47 (2009); Miller et al., *Protein Eng Des Sel* 23: 549-57 (2010); Hussack G et al., *Protein Eng Des Sel* 27: 191-8 (2014)).

[0608] [593] 상기 결합 영역 구조 중 어느 것은 결합 영역 성분이 리터당 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰, 바람직하게는 200nM미만의 해리 상수를 세포외 표적 생체분자에 대해 가지는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다.

[0609] [594] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적 생체분자 또는 세포외 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수있는 결합 영역에 연결된 및/또는 융합된 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 세포외 표적 생체분자는 본 명세서에 기술된 기준과 같은 다수의 기준에 기반하여 선택될 수 있다.

[0610] 결합 영역에 의해 결합된 세포외 표적 생체분자

[0611] [595] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포 표적 분자의 결합 영역은 표적 생체분자 또는 세포외 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합 할 수 있는 단백질성 영역, 바람직하게는 예를 들어 암 세포, 종양 세포, 플라즈마 세포, 감염 세포 또는 세포내 병원체를 보유하는 숙주 세포와 같은 관심 세포-유형의 표면에 물리적으로 결합된 것을 포함한다. 바람직하게는, 표적된 세포-유형은 MHC 클래스 I 분자(들)를 발현하게 될 것이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 결합된 표적 생체분자는 암세포, 면역 세포 및/또는 세포 내 병원균, 예를 들어 바이러스, 곰팡이, 프리온 또는 원생동물과 같은 세균에 감염된 세포에 과량 또는 독점적으로 존재하는 바이오마커를 포함할 수 있다.

[0612] [596] "표적 생체분자"라는 용어는 생물학적 분자, 일반적으로 단백질성 분자 또는 글리코실화와 같은 번역 후 변형에 의해 변형된 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 결합되는 단백질을 말하며, 특정 세포, 세포-유형 및/또는 다세포 생물 내 위치에 대한 세포-표적화 분자의 표적화를 초래한다.

[0613] [597] 본 발명의 목적을 위하여, 표적 생체분자에 관하여 "세포외(extracellular)"라는 용어는 적어도 그 일부 구조가 세포외 환경에 노출된 생체분자를 가리킨다. 세포에 결합된 표적 생체분자의 세포외 환경에 대한 노출 또는 그에 대한 접근성은 당업자가 당업계에 알려진 방법을 사용하여 실증적으로 결정할 수 있다. 세포외 표적 생체분자의 비제한적인 예는 세포막 성분, 막횡단 확장 단백질, 세포막-고정 생체분자, 세포 표면 결합 생체분자 및 분비 된 생체분자를 포함한다.

[0614] [598] 본 발명에 관하여, 표적 생체분자를 기술할 때 사용되는 "물리적으로 결합된(physically coupled)"이라는 어구는 표적 생체분자와 각 단일 상호작용의 에너지 수준이 적어도 약 1-5 킬로칼로리인 세포 사이의 복수의 비공유적 상호작용과 같이 공유적 및/또는 비공유적 분자간 상호작용이 표적 생체분자 또는 그의 부분을 세포의 외부에 결합하는 것을 의미한다. 생체분자는 막횡단 스패닝(spanning) 영역, 지질 앵커, 당지질 앵커를 포함하거나, 그리고/또는 전술한 것의 어느 것을 포함한 인자와 비공유적으로 연관될 수 있다(예: 비특이적 소수성 상호작용 및/또는 지질 결합 상호작용).

[0615] [599] 표적 생체분자들의 세포외 부분들은 변형되지 않은 폴리펩타이드, 생화학적 기능 그룹의 첨가에 의해 변형된 폴리펩타이드, 및 당지질을 포함하는 다양한 에피토프들을 포함할 수 있다(US 5,091,178; EP2431743).

[0616] [600] 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역들은 그들의 표적 생체분자의 세포-유형 특이적 발현, 특정 세포-유형에 대한 그들의 표적 생체분자의 물리적 국소화, 및/또는 그들의 표적 생체분자들의 성질과 같은 다수의 기준에 바탕을 두고 설계 또는 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 세포 표면에 발현된 세포-표면 표적 생체분자들을 종의 단 하나의 세포-유형에 의해서만 또는 다세포 유기체의 단 하나의 세포-유형에 의해서만 결합될 수 있는 결합 영역들을 포함한다. 세포외 표적 생체분자가 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시 본질적으로(intrinsically) 내재화되거나 또는 즉시 강제로 내재화되는 것이 바람직하지만 필수적인 것은 아니다.

[0617] [601] 어느 표적 생체분자가 본 발명의 세포-표적화 분자를 생산하기 위하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드와 연관되거나 그리고/또는 결합되기 위한 적절한 결합 영역을 설계 또는 선택하기 위하여 사용될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

[0618] [602] 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적인 구조는 여러가지 다양한 세포-표적화 결합 영역들이 다양한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드와 함께 사용되어 다양한 표적 세포-유형들의 MHC 클래스 I 시스템으로의 다양한 에피토프들의 여러가지 표적화 및 전달에 사용될 수 있다는 점에서 모듈식이다. 선택적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자(예: 단백질)는 예를 들어 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소의 카르복시 말단에서 아미노산 KDEL과 같은 카르복시 말단, 엔도플라즘(endoplasmic) 잔류/회수 신호 모티프를 더 포함할 수 있다(PCT/US2015/19684).

[0619] <u>D. 본 발명의 세포-표적화 분자의 성분들을 연결하는 연결들(linkages)</u>

[0620] [603] 본 발명의 세포-표적화 분자의 개별 세포-표적화 결합 영역, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, CD8+ T-세포 에피토프 화물 및/또는 다른 구성요소들은 당업계에 잘 알려진 그리고/또는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 링커를 통해 서로 적절하게 연결될 수 있다(WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764). 결합 영역의 개별 폴리펩타이드 하위 구성요소, 예를 들어 중쇄 가변 영역(V_H), 경쇄 가변 영역(V_L), CDR 및/또는 ABR 영역은 당업계에 널리 공지되어 있거나 및/또는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 링커를 통해 서로 연결될 수 있다. 본 발명의 단백질성 구성요소, 예를 들어 다쇄(multi-chain) 결합 영

역은 당업계에 잘 알려진 하나 이상의 링커를 통해 서로 또는 본 발명의 다른 폴리펩타이드 구성요소에 적합하게 연결될 수 있다. 본 발명의 펩타이드 구성요소, 예를 들어 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 당업계에 잘 알려진 단백질성 링커와 같은 하나 이상의 링커를 통해 본 발명의 다른 성분에 적합하게 연결될 수 있다.

[0621] [604] 적합한 링커는 일반적으로 본 발명의 각 폴리펩타이드 구성요소가 어느 링커 또는 이와 관련된 다른 구성요소 없이 개별적으로 생성된 폴리펩타이드 구성요소와 매우 유사한 3차원 구조로 접힐 수 있게 하는 것들이다. 적합한 링커는 단일 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드 및 상기 언급된 것 중 어느 것이 결여된 링커, 예를 들어 다양한 비단백질성 탄소 사슬(분지형이든 고리형이든)을 포함한다(예를 들어 Alley S et al., *Bioconjug Chem* 19: 759-65 (2008); Ducry L, Stump B, *Bioconjug Chem* 21: 5-13 (2010) 참조).

[0622] [605] 적절한 링커들은 단백질성일 수 있고 하나 이상의 아미노산, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함한다. 단백질성 링커들은 재조합 융합 단백질 및 화학적으로 연결된 접합 모두에 적합하다. 단백질성 링커는 전형적으로 예를 들어 약 5 내지 약 30 또는 약 6 내지 약 25 아미노산 잔기와 같이 약 2 내지 약 50 아미노산 잔기를 가진다. 선택된 링커의 길이는 예를 들어 원하는 성질 또는 링커가 선택되는 성질과 같이 다양한 요인에 근거할 것이다. 특정 구체예들에서, 링커는 단백질성이며, 본 발명의 단백질성 구성요소의 말단 근처에서, 일반적으로 말단의 약 20 아미노산 내에서 연결된다. 빈번하게, 적절한 단백질성 링커들은 예를 들어 용해도를 위하여 글루탐산 및/또는 라이신 잔기(들)와 같이 유연성을 위하여 하나 이상의 대전된 잔기들과 조합된 글리신 및/또는 세린의 스트레치(stretches)를 포함한다.

[0623] [606] 적절한 링커들은 예를 들어 화학적 링커와 같이 비단백질성일 수 있다.

[0624] [607] 본 발명의 세포-표적화 분자의 성분들의 적절한 연결 방법들은 부착이 실질적으로 세포-표적화 결합 영역의 결합 능력을 그리고/또는 적절한 경우 본 명세서에 기술된 분석들을 포함하여 적절한 분석에 의해 측정된 것과 같이 원하는 시가 독소 이펙터 기능(들)을 저해하지 않는한 그것을 달성하기 위한 현재 당업계에 알려진 어느 방법에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 이황화 결합 및 티오에테르 결합은 본 발명의 세포-표적화 분자의 둘 이상의 단백질성 구성요소들을 연결하는데 사용될 수 있다.

[0625] [608] 본 발명의 세포-표적화 분자의 목적을 위하여, 특정 순서 또는 배향은 규정되지 않으면 성분들에 대하여 고정되지 않는다. 서로 또는 전체 세포-표적화 분자와 관련하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물(들), 결합 영역(들) 및 어느 선택적 링커(들)는 특별히 언급하지 않는한 고정되어 있지 않다(도1 참조). 일반적으로 본 발명의 세포-표적화 분자의 성분들은 결합 영역, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프의 원하는 활성(들)이 제거되지 않으면 어떤 순서로도 배열될 수 있다.

[0626] II. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구조 변종의 예

[0627] [609] 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 세포-표적화 결합 영역 및 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 포매되거나 삽입되지 않은 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다. CD8+ T-세포 에피토프 화물을 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는 능력을 가지니 세포-표적화 분자는 원리적으로 결과적인 세포-표적화 분자가 적어도 시가 독소 이펙터, 세포-표적화 모이어티, 또는 그들이 함께하는 구조적 조합에 의해 제공되는 세포 내재화 능력(예: 세포내이입(endocytosis)을 통해)을 가지는 한, 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 또는 세포-표적화 분자 구조 전체가 일단 표적 세포 내에 있으며, 예를 들어 시토졸 또는 소포체(ER)과 같은 T-세포 에피토프 펩타이드의 표적세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 전달이 가능한 하위세포 구획으로의 충분한 하위세포 라우팅을 제공하는 한 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 세포-표적화 결합 영역 및 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드의 어느 조합에 연결하는 것으로 생성될 수 있다.

[0628] [610] 본 발명의 세포-표적화 분자는 각각 시가 독소 군의 구성원의 적어도 하나의 A 서브유닛으로부터 유도된 적어돠 하나의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 시가 독소 A 서브유닛의 절단은 예를 들어 촉매 활성 및 세포독성과 같은 시가 독소 이펙터 기능들에 영향을 주지 않고 전체 에피토프(들) 및/또는 에피토프 영역(들), B-세포 에피토프, CD4+ T-세포 에피토프, 및/또는 퓨린-절단 부위의 결실을 야기할 수 있다. 효소 활성을 나타내는 것으로 보이는 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛 단편은 잔기 Slt1A의 1-239로 이루어지는 폴리펩타이드였다(LaPointe P et al., *J Biol Chem* 280: 23310-18 (2005)). 상당한 효소 활성을 나타내는 것으로 보이는 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛 단편은

잔기 StxA의 75-247로 이루어지는 폴리펩타이드였다(Al-Jaufy A et al., *Infect Immun* 62: 956-60 (1994)).

[0629] [611] 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 일반적으로 전장 시가 독소 A 서브유닛보다 작지만, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 아미노산 위치 77 내지 239(SLT-1A (SEQ ID NO:1) 또는 StxA (SEQ ID NO:2)) 또는 시가 독소 군의 구성원의 다른 A 사브유닛에서 동등한 위치(예: (SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 77 내지 238)의 동등한 것으로부터의 폴리펩타이드 영역을 유지할 필요가 있다. 예를 들어 본 발명의 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소에서 유도된 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 1-2 및 4-6의 어느 하나의 아미노산 75 내지 251, 1 내지 241, 1 내지 251, 및 1 내지 261로부터 선택된 아미노선 서열에 의해 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다. 유사하게 시가 독소 2로부터 유도된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 3 및 7-18의 어느 하나의 아미노산 75 내지 250, 1 내지 241, 1 내지 250, 및 1 내지 260으로부터 선택된 아미노산 서열에 의해 표시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다.

[0630] [612] 본 발명의 분자의 특정 구체예들에 있어서, 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드로부터 유도되기는 했지만, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 또는 그 이상의 아미노산 잔기들까지(그러나 적어도 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성을 보유하는 것보다 많지는 않게) 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛과 다르다.

[0631] [613] 본 발명은 본 발명의 세포-표적화 분자의 변종들을 더 제공하는데, 이 때 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40만의 또는 그 이상까지의 아미노산 잔기들(그러나 적어도 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성을 보유하는 것보다 많지는 않게)만큼 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛과 다르다. 따라서, 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유도된 본 발명의 분자는 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성이 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 대해서 유지되는 한 선천적인 서열로부터의 추가, 결실, 절단 또는 다른 변경들을 포함하는데, 예를 들어 여기에서 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프가 있다.

[0632] [614] 따라서, 특정 구체예들에서, 본 발명의 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.7%의 전반적 서열 동일성을 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛(예: SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나)에 대해서 가지는 아미노산 서열들을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어지는데, 예를 들어, 상기 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시 말단에 붕괴된 퓨린-절단 모티프가 있다.

[0633] [615] 선택적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자의 전장 또는 절단된 버전의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 시가 독소 유도 폴리펩타이드는 하나 이상의 돌연변이(예: 치환, 결실, 삽입 또는 역전)을 포함한다. 본 발명의 특정 구체예들에서 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 숙주 세포 형질 전환(transformation), 형질 감염(transfection), 감염 또는 유도의 잘 알려진 방법에 의하든지, 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드와 연결된 세포-표적화 영역에 의해 매개된 내재화에 의하든지, 세포에 들어간 후 세포독성을 보유하기 위해 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 대한 충분한 서열 동일성을 가지는 것이 바람직하다. 효소 활성을 위한 시가 독소 A 서브유닛의 가장 결정적인 영역은 그 활성 부위인데, 그것은 SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나와 같이 변종에 따라 아미노산 잔기 137/138 내지 209/210 근처에 위치한다. 시가 독소 A 서브유닛에서 효소 활성 및/또는 세포독성을 위해 가장 결정적인 잔기들이 다음 잔기 위치에 매핑되었다: 다른 것들 중에서도 아스파라긴-75, 티로신-77, 글루탐산-167, 아르기닌-170, 및 아르기닌-176(Di R et al., *Toxicon* 57: 525-39 (2011)). 본 발명의 구체예들 중 어느 하나에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 우선적으로, 그러나 필수적이지는 않게 StxA, SLT-1A의 77, 167, 170, 및 176에서 또는 강력한 세포독성 활성을 위하여 전형적으로 요구되는 시가 독소 군의 다른 구성원의 동등한 보존된 위치에서 발견되는 것 같은 하나 이상의 보존된 아미노산을 유지한다. 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자의 세포 사멸을 일으킬 수 있는 능력, 예를 들어 그 세포독성은 당업계에 잘 알려진 하나 이상의 다수의 분석을 사용하여 측정될 수 있다.

[0634] [616] 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 비교하여 하위세포 라우팅의 시가 독소 이펙터 기능(들)에서 고려할 수 있는 감소라도 가진 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는, 단일의 pMHC I 복합체의 제시로도 세포 용해에 대한 CTL에 의한 세포 제시의 세포간 결합(engagement)에 충분하기 때문에 여전히 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 예를 들어 CD8+ 면역 세포의 세포간 결합을 포함하는 면역반응을 유발시키기에 그리고/또는 특정 세포 유형들의 특정 세포 구획들을 검출하기에 불충분한 양으로와 같이, 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다는 데 주목해야 한다(Sykulev Y et al., *Immunity*

4: 565-71 (1996)).

[0635] [617] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드 및 (2) 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시 말단은 (i) 자연적으로 발생하는 시가 독소와 함께 보존된 퓨린-절단 모티프, (ii) 자연적으로 발생하는 시가 독소와 함께 보존된 표면 노출 확장 루프, (iii) ERAD 시스템에 의해 인식될 수 있는 주로 소수성인(측 소수성 "패치") 아미노산 잔기의 스트레치(stretch)를 파악하기 위한 단백질 서열 결정 소프트웨어의 사용과 같이 당업계에 알려진 기술을 사용하여 당업자에 의해 파악될 수 있다.

[0636] [618] 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 그 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 어떤 퓨린-절단 모티프도 결여되었을 수 있고 그리고/또는 (2) 그 시가 독소 A1 단편 영역 및/또는 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단으로부터 유도된 영역의 카르복시 말단에 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 퓨린-절단 모티프의 붕괴는 예를 들어 번역 후 변형(들), 아미노산 작용기에서 하나 이상의 원자의 변경, 아미노산 작용기에 대한 하나 이상의 원자의 추가, 비단백질성 모이어티(들)에 대한 연관 및/또는 분지된 단백질성 구조를 야기하는 아미노산 잔기, 펩타이드, 폴리펩타이드에 대한 연결과 같이 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기에 대한 다양한 변경을 포함한다. 예를 들어, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대한 연결은 연결된 에피토프-펩타이드 활물이 결여된 기준 분자에 비교하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 감소된 퓨린-절단을 야기한다.

[0637] [619] 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된, WO 2015/191764에 기술된, 그리고/또는 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 자연적으로 발생하는 것이든 아니든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드로부터 생성될 수 있으며, 결과로 야기되는 분자는 여전히 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능들을 유지한다.

[0638] [620] 퓨린-절단 부위 또는 퓨린-절단 모티프와 관련하여 본 발명의 목적을 위하여 용어 "붕괴" 또는 "붕괴된"은 예를 들어 야생형 폴리펩타이드 서열만을 포함한 야생형 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 폴리펩타이드의 퓨린-절단에 비교하여 시가 독소 A1 단편 영역 또는 그로부터 유도된 확인가능한 영역의 카르복시 말단 근위의 퓨린-절단 모티프에서의 감소를 야기하는 돌연변이와 같이 자연적으로 발생하는 퓨린-절단 부위 및/또는 퓨린-절단 모티프로부터의 변경을 가리킨다. 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기에 대한 변경은 예를 들어 글리코실화, 알부민화 및 그와 같은 것들의 결과로서 아미노산 잔기의 작용기에 대한 접합 또는 연결을 포함하는 번역 후 변형뿐 아니라 예를 들어 퓨린-절단 모티프의 결실, 삽입, 역전, 치환 및/또는 카르복시 말단 절단과 같은 퓨린-절단 모티프에서의 돌연변이를 포함한다. 퓨린-절단 모티프는 약 20개의 아미노산 잔기로 이루어지므로, 이론적으로 이들 20개 위치의 어느 하나의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 변경, 변형, 돌연변이, 결실 삽입 및/또는 절단은 퓨린-절단 민감성의 감소로 나타날 수 있다(Tian S et al., *Sci Rep* 2: 261 (2012)).

[0639] [621] 본 발명의 목적을 위하여 "붕괴된 퓨린-절단 모티프"는 시가 독소 A1 단편 영역 및 A2 단편 영역의 교차점에서 천연 시가 독소 A 서브유닛에서 발견되고, 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린 절단이 A1 및 A2 단편의 생산을 야기하도록 위치한 보존된 퓨린-절단 모티프를 나타내는 20개의 아미노산 잔기 영역으로부터 유도된 하나 이상의 아미노산 잔기에 대한 변경을 포함하는 퓨린-절단 모티프이며, 여기에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 당업자에게 알려진 및/또는 본 명세서에 기술된 적절한 분석을 사용하여 퓨린 절단을 모니터하기에 충분히 큰 카르복시 말단 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편 영역을 포함하는 기준 분자와 비교하여 실험적으로 재현가능한 방법으로 감소된 퓨린 절단을 나타낸다.

[0640] [622] 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프를 붕괴시킬 수 있는 돌연변이의 유형의 예로는, 아미노선 잔기 결실, 삽입, 역전 및/또는 예를 들어 비표준 아미노산 및/또는 비천연 아미노산과의 치환을 포함하는 치환을 들 수 있다. 또한, 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 PEGylation의 결과로서 소분자 보조제의 결합 및/또는 부위특이적 알부민화와 같이 부위 또는 모티프에서 적어도 하나의 아미노산을 마스킹하는 공유-연결 구조의 추가에 의한 아미노산의 변형을 포함하는 돌연변이에 의해 붕괴될 수 있다.

[0641] [623] 만일 퓨린-절단 모티프가 돌연변이 및/또는 비천연 아미노산 잔기의 존재에 의해 붕괴되었다면, 특정 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 어떤 퓨린-절단 모티프에도 관련된 것으로 쉽게 인식되지 않겠지만, 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단 유래 영역은 인식될 것이고, 그것이 붕괴되지 않았다면 어디에 퓨린-절단 모티프가 있을 것인지 정의할 것이다. 예를 들어, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 시가 독소 A1

단편과 비교하여 카르복시 말단 절단으로 인하여 퓨린-절단 모티프의 20개 미만의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0642] [624] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 (1) 카르복시 말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드 및 (2) 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드 영역의 카르복시 말단에서 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는데, 상기 세포-표적화 분자는 예를 들어 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 구성요소(들)만 또는 A1 및 A2 단편 사이에서 보존된 퓨린-절단 모티프를 가지는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)만 포함하는 관련된 분자와 같은 기준 분자에 비교하여 더욱 퓨린-절단 저항성이다. 예를 들어, 기준 분자에 비교하여 한 분자의 퓨린 절단에서의 감소는 WO 2015/191764에 기술된 시험관내 퓨린-절단 분석을 사용하여, 동일한 조건을 사용하여 수행하고, 퓨린 절단에서의 변화를 정량적으로 측정하기 위하여 절단으로부터의 어느 단편의 밴드 밀도의 정량화를 수행하는 것으로 결정될 수 있다.

[0643] [625] 일반적으로, 본 발명의 세포 표적화 분자의 프로테아제-절단 민감성은 시가 독소 A1 단편을 포함하는 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)로 대체된 그것의 퓨린-절단 저항성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)를 가지는 동일한 분자에 대해 그것을 비교함으로써 시험된다. 특정 구체예들에서, 퓨린-절단 모티프를 포함하는 본 발명의 분자들은 그 카르복시 말단에서 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 기준 분자에 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 그보다 더 큰 체외 퓨린-절단 감소를 나타낸다.

[0644] [626] 본 발명의 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 A 서브유닛의 보존된, 접근도가 높은, 프로테아제-절단 민감성 루프로부터의 하나 이상의 아미노산에서 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 시가 독소 A 서브유닛 사이에서 보존된 표면-노출, 프로테아제 민감성 루프에서 돌연변이를 포함하는 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 돌연변이는 퓨린-절단 민감도가 감소되도록 루프 내에서 특정 아미노산 잔기의 표면 접근성을 감소시킨다.

[0645] [627] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 최소 퓨린-절단 모티프 R/Y-x-x-R의 위치 1 및 4에서의 아미노산 잔기와 같이 공통 아미노산 잔기 P1 및 P4의 하나 또는 둘 모두의 존재, 위치, 또는 작용기의 붕괴를 포함한다. 예를 들어, 최소 퓨린 공통 부위 R-x-x-R에서의 2개의 아르기닌 잔기 하나 또는 모두를 알라닌으로 돌연변이시키는 것은 그 부위에서 퓨린-절단을 감소 또는 제거하는 것으로 퓨린-절단 모티프를 붕괴시킬 것이다. 예를 들어 아르기닌 잔기들의 하나 또는 둘 모두를 히스티딘으로 돌연변이 시키는 것은 퓨린 절단의 감소를 일으킬 것이다. 유사하게 최소 퓨린-절단 모티프 R-x-x-R에서 아르기닌 잔기 하나 또는 둘 모두를 당업자에게 알려진 어느 비보존적 아미노산 잔기로 아미노산 잔기 치환하는 것은 그 모티프의 퓨린-절단 민감성을 감소시킬 것이다. 특히, 아르기닌을 예를 들어 A, G, P, S, T, D, E, Q, N, C, I, L, M, V, F, W, 및 Y와 같이 양전하가 결여된 어느 비염기성 아미노산 잔기로 아미노산 잔기 치환하는 것은 붕괴된 퓨린-절단 모티프를 야기할 것이다.

[0646] [628] 특정 구체예들에서, 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 2 가 아닌 중간의(intervening) 아미노산 잔기의 수로 공통 아미노산 잔기 P4및 P1 사이의 간격에서 붕괴를 포함하며, 그래서 P4 및/또는 P1을 다른 위치로 변화시키고 P4 및/또는 P1 지정을 제거한다. 예를 들어, 최소 퓨린-절단 부위 또는 핵심 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 모티프 내의 결실은 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 민감도를 감소시킬 것이다.

[0647] [629] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 및 SLT-2A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0648] [630] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 붕괴되지 않은 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R을 포함하지만, 대신 붕괴된 인접 영역, 예를 들어 241-247 및/또는 252-259에서와 같이 선천적으로 위치한 퓨린-절단 모티프 인접 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기 치환과 같은 것을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 P1-P6 영역에 위치한 아미노산 잔기의 적어도 하나의 치환을 포함하며, 예를 들어 P1'을 부피가 큰 아미노산, 예를 들어 R, W, Y, F, 및 H와 같은 것

으로 돌연변이 시키고, P2'를 극성 친수성 아미노산으로 돌연변이시키고, 퓨린-절단 모티프의 P1'-P6'에 위치한 아미노산 잔기의 하나 이상을 하나 이상의 부피가 크고 소수성인 아미노산 잔기로 치환한다.

[0649] [631] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프 내에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입, 역전, 및/또는 치환을 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 시가 독소의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 1-2 및 4-6)의 248-251, 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SEQ ID NO: 3 및 7-18)의 247-250, 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및/또는 비천연 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 서열에서 동등한 위치에 선천적으로 위치한 아미노선 서열의 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 비표준 아미노산 또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가진 아미노산에 대한 아미노산 치환과 같은 돌연변이를 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 붕괴를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내에서 9, 10, 11 또는 그보다 더 많은 카르복시 말단 아미노산 잔기의 결실을 포함한다. 이들 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 부위 또는 최소 퓨린-절단 부위를 포함하지 않을 것이다. 다른 말로 하면, 특정 구체에들은 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 퓨린-절단 부위를 결여한다.

[0650] [632] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 카르복시 말단 절단뿐 아니라 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R내에서 하나 이상의 아미노산 결실 및 치환을 포함한다.

[0651] [633] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그보다 더 큰 선천적 아미노산 잔기 위치에서 끝나는 절단 및 적절한 곳에서 어느 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 R248 및/또는 R251을 포함하는; 그리고 SLT-2A 유도 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대해, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,또는 그보다 더 큰 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 위치에서 끝나는 절단 및 적절한 곳에서 비양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 위치한 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250을 포함하는 것과 같은 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 아미노산 치환 및 카르복시 말단 절단을 둘 다 포함한다.

[0652] [634] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환을 둘 다 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R에서 적어도 하나의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0653] [635] 본 발명의 특정 구체예들에서, 붕괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 결실, 아미노산 잔기 삽입, 아미노산 잔기 치환 및/또는 카르복시 말단 절단을 포함한다.

[0654] [636] 본 발명의 세포-표적화 분자는 각각 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 시가 독소 A1 단편 영역에 포매되거나 삽입되지 않은 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 하나 이상 포함한다. 특정 구체예들에서, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 인간에 대해 항원성 및/또는 면역원성이다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소는 예를 들어 인간을 감염시키는 바이러스로부터의 항원과 같이, 인간을 감염시키는 미생물 병원균의 분자로부터 유도된 8-11 아미노산 길이의 펩타이드를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소는 SEQ ID NO: 19-28에 표시된 펩타이드의 어느 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다.

[0655] [637] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 예를 들어 이황화 결합과 같이 티올(thiol) 연결을 통하여 세포-표적화 분자에 연결된다.

[0656] [638] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 예를 들

어 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 C241 또는 StxA(SEQ ID NO:2) 또는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 242와 같은 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 시스테인 잔기의 작용기를 포함하는 이황화 결합을 통해 세포-표적화 분자에 연결된다. 또 다른 특정 구체예들에서, 시스테인 잔기는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대해 카르복시 말단에 위치한다(예: 시스테인 잔기 SLT-2A(SEQ ID NO:3의 C260 또는 StxA(SEQ ID NO:2) 또는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 C261).

[0657] [639] 본 발명의 세포-표적화 분자는 적어도 하나의 세포-표적화 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들 중에서, 결합 영역은 암 또는 종양 세포의 세포 표면상의 표면 항원에 특이적이고 고친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩티드로부터 유도되며, 항원은 암 또는 종양 세포로의 발현이 제한된다(Glokler J et al., *Molecules* 15: 2478-90 (2010); Liu Y et al., *Lab Chip* 9: 1033-6 (2009). 다른 구체예들에 따라, 결합 영역은 항원이 비암세포와 비교하여 암세포에 의해 과발현되거나 우선적으로 발현되는 암세포의 세포 표면상의 표면 항원에 특이적이고 고친화성인 결합을 위해 선택된다. 일부 대표적인 표적 생체분자는 암 및/또는 특이적 면역 세포-유형과 관련된 다음 열거된 표적을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0658] [640] 암세포에 연관된 세포외 에피토프에 고친화성으로 결합하는 다수의 면역글로불린형 결합 영역들이 당업자에게 알려져 있는데 다음 표적 생체분자의 어느 하나에 결합하는 결합 영역들과 같은 것이다: 아넥신 AI, B3 흑색종 항원, B4 흑색종 항원, CD2, CD3, CD4, CD19, CD20(B-림프구 항원 단백질CD20), CD22, CD25(인터류킨-2 수용체 IL2R), CD30(TNFRSF8), CD37, CD38(고리형 ADP 리보스 가수분해효소), CD40, CD44(히알루론 수용체), ITGAV(CD51), CD56, CD66, CD70, CD71(트랜스페린 수용체), CD73, CD74(HLA-DR 항원-연관 불변 사슬), CD79, CD98, 엔도글린(END, CD105), CD106(VCAM-1), CD138, 케모카인 수용체 유형 4(CDCR-4, 퓨신, CD184), CD200, 인슐린-유사 성장 인자1 수용체(CD221), 뮤신1(MUC1, CD227, CA6, CanAg), 기저 세포 부착 분자(B-CAM, CD239), CD248(엔도시알린, TEM1), 종양 괴사 인자 수용체 10b(TNFRSF10B, CD262), 종양 괴사 인자 수용체 13B(TNFRSF13B, TACI, CD276), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(KDR, CD309), 상피 세포 부착 분자(EpCAM, CD326), 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2, Neu, ErbB2, CD340), 암 항원 15-3(CA15-3), 암 항원 19-9(CA 19-9), 암 항원 125(CA125, MUC16), CA242, 암배아 항원-관련 세포 부착 분자(예: CEACAM3(CD66d) 및 CEACAM5), 암배아 항원 단백질(CEA), 콜린 수송체-유사 단백질4(SLC44A4), 콘드로이틴 표면 프로테오글리칸 4(CSP4, MCSP, NG2), CTLA4, 델타-유사 단백질(예: DLL3, DLL4), 엑소 뉴클레오타이드 피로포스파타아제/ 포스포디에스테라아제 단백질(예: ENPP3), 엔도텔린 수용체(ETBR), 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbB1), 엽산 수용체(FOLR, 예, FRα), G-28, 강글리오사이드GD2, 강글리오사이드GD3, HLA-Dr10, HLA-DRB, 인간 표피 성장 인자 수용체 1(HER1), HER3/ErbB-3, Ephrin type-B 수용체 2(EphB2), 상피 세포 부착 분자(EpCAM), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP/seprase), 구아니릴 시클라제c(GCC), 인슐린-유사 성장 인자1 수용체(IGF1R), 인터루킨 2 수용체(IL-2R), 인터루킨 6 수용체(IL-6R), $\alpha v\beta_3$(인테그린 알파-V 베타-3), $\alpha v\beta 5$(인테그린 알파-V 베타-5), $\alpha_5\beta_1$(인테그린 알파-5 베타-1), L6, 아연 운반자(LIV-1), MPG, 흑색종-연관 항원 1 단백질(MAGE-1), 흑색종-연관 항원 3(MAGE-3), 메소텔린(MSLN), 메탈로리덕타제(metalloreductase) STEAP1, MPG, MS4A, NaPi2b, 넥틴(예: 넥틴-4), p21, p97, 폴리오 바이러스 수용체-like 4(PVRL4), 프로테아제-활성-수용체(PAR1과 같은), 프로테아제-특이적 막 항원 단백질(PSMAs), SLIT 및 NTRK-유사 단백질(예: SLITRK6), Thomas-Friedenreich 항원, 막횡단 당단백질(GPNMB), 트로포블라스트 당단백질(TPGB, 5T4, WAIF1), 및 종양-연관 칼슘 신화 트랜스듀서(TACSTD, 예를 들어, Trop-2, EGP-1, 등)(Lui B et al., *Cancer Res* 64: 704-10 (2004); Novellino L et al., *Cancer Immunol Immunother* 54: 187-207 (2005); Bagley R et al., *Int J Oncol* 34: 619-27 (2009); Gerber H et al., *mAbs* 1: 247-53 (2009); Beck A et al., *Nat Rev Immunol* 10: 345-52 (2010); Andersen J et al., *J Biol Chem* 287: 22927-37 (2012); Nolan-Stevaux O et al., *PLoS One* 7: e50920 (2012); Rust S et al., *Mol Cancer* 12: 11 (2013)). 이 표적 생체분자들의 리스트는 비제한적인 것으로 의도된다. 당업자는 암세포 또는 다른 원하는 세포-유형과 연관된 어느 원하는 표적 생체분자가 본 발명의 세포-표적화 분자의 한 구성요소로서 사용되기에 적합한 결합 영역을 설계 또는 선택하는데 사용될 수 있다는 것을 알 것이다.

[0659] [641] 암세포와 밀접하게 관련되어 있고 공지된 면역글로불린형 결합 영역에 의해 고친 화성으로 결합되는 다른 표적 생체분자의 예로는 BAGE 단백질(B흑색종 항원), 기저 세포 부착 분자(BCAM 또는루테란 혈액 그룹 당단백질), 방광 종양 항원(BTA), SAIL(C16orf54), 암-고환 항원 NY-ESO-1, 암-고환 항원 LAGE 단백질, CD19(B-림프구 항원 단백질CD19), CD21(보체 수용체-2 또는 보체3d 수용체), CD26(디펩티딜펩티다제-4, DPP4, 또는 아데노신 데아미나제 복합체 단백질 2), CD33(시알산 결합 면역글로불린형 렉틴-3), CD52(CAMPATH-1 항원), CD56, CS1(SLAM군 번호7 또는 SLAMF7), 세포 표면A33 항원 단백질(gpA33), 엡스타인-바 바이러스 항원 단백질, GAGE/PAGE 단백질(흑색종 관련 암/고환 항원), 간세포 성장 인자 수용체(HGFR 또는c-Met), MAGE 단백질,

T-세포 1 단백질에 의해 인식되는 흑색종 항원(MART-1/MelanA, MARTI), 뮤신, 흑색종의 우선 발현 항원(Preferentially Expressed Antigen of Melanoma: PRAME) 단백질, 전립선 특이적 항원 단백질(PSA), 전립선 줄기세포 항원 단백질 (prostate stem cell antigen protein: PSCA), 최종당화산물 수용체(Receptor for Advanced Glycation Endroducts: RAGE), 종양-연관 당단백질72(TAG-72), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFRs), 및 월름 종양 항원 등이 포함된다.

[0660] [642] 암세포와 강하게 연관되는 다른 표적 생체분자들의 예는 탄산탈수효소 IX(CA9/CAIX), 클라우딘 단백질(CLDN3, CLDN4), 에프린 A형 수용체 3(EphA3), 엽산 결합 단백질(FBP), 강글리오사이드 GM2, 인슐린-유사 성장 인자 수용체, 인테그린(CD11a-c와 같은), 핵인자 카파 B의 수용체 활성제(receptor activator of nuclear factor kappa B: RANK), 수용체 티로신-단백질 키나제 erB-3, 종양 괴사 인자 수용체 10A(TRAIL-R1/DR4), 종양 괴사 인자 수용체10B(TRAIL-R2), 테나신C, 및 CD64(Fcγ RI)가 있다(Hough C et al., *Cancer Res* 60: 6281-7 (2000); Thepen T et al., *Nat Biotechnol* 18: 48-51 (2000); Pastan I et al., *Nat Rev Cancer* 6: 559-65 (2006); Pastan, *Annu Rev Med* 58: 221-37 (2007); Fitzgerald D et al., *Cancer Res* 71: 6300-9 (2011); Scott A et al., *Cancer Immun* 12: 14-22 (2012) 참조). 표적 생체분자들의 이 목록은 비제한적인 것으로 의도된다.

[0661] [643] 또한 예를 들어 다음과 같은 표적 생체분자로 고려되는 수 많은 다른 예들이 있다: ADAM 금속단백분해효소(예를 들어, ADAM-9, ADAM-10, ADAM-12, ADAM-15, ADAM-17), ADP-리보실전달효소(ART1, ART4), 항원 F4/80, 골수 버팀질(stroma) 항원(BST1, BST2), 절단점군영역-c-abl 종양유전자(break point cluster region-c-abl oncogene: BCR-ABL) 단백질, C3aR(보체 구성요소 3a 수용체), CD7, CD13, CD14, CD15(루이스 X 또는 단계-특이 배아 항원 1), CD23(FC 엡실론 RII), CD45(단백질 티로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD49d, CD53, CD54(세포간 부착분자 1), CD63(테트라스패닌), CD69, CD80, CD86, CD88(보체 구성요소 5a 수용체 1), CD115(콜로니 자극 인자 1 수용체), IL-1R(인터류킨-1 수용체), CD123(인터류킨-3 수용체), CD129(인터류킨 9 수용체), CD183(케모카인 수용체 CXCR3), CD191(CCR1), CD193(CCR3), CD195(케모카인 수용체 CCR5), CD203c, CD225(인터페론-유도 막횡단 단백질 1), CD244(자연 살해 세포 수용체 2B4), CD282(톨-유사 수용체 2), CD284(톨-유사 수용체 4), CD294(GPR44), CD305(백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 1), 에프린 A형 수용체 2(EphA2), FceRIa, 갈렉틴-9, 알파-태아단백질 항원 17-A1 단백질, 인간 아스파르틸(아스파라기닐) 베타-수산화효소(HAAH), 면역글로불린-유사 전사(transcript) ILT-3, 라이소포스페이티들글레세롤 아실기전이효소 1(lysophosphatidlglycerol acyltransferase 1)(LPGAT1/IAA0205), 리소좀-연관 막 단백질(CD107과 같은 LAMP), 멜라닌 세포 단백질 PMEL(gp100), 골수성-관련 단백질-14(mrp-14), NKG2D 리간드(예를 들어, MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, UL-16-결합 단백질, H-60, Rae-1, 및 그의 동족체(homolog)), 수용체 타이로신 단백질 키나아제 erbB-3, SART 단백질, 청소제(scavenger) 수용체(예를 들어 CD64 및 CD68), 시글렉(시알산-결합 면역글로불린형 렉틴), 신데칸(SDC1 또는 CD138과 같은), 티로시나아제, 티로시나아제-관련 단백질 1(TRP-1), 티로시나아제-관련 단백질 2(TRP-2), 티로시나아제 연관 항원(TAA), APO-3, BCMA, CD2, CD3, CD4, CD8, CD18, CD27, CD28, CD29, CD41, CD49, CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), 케모카인 수용체, 보체 단백질, 사이토카인 수용체, 조직 적합 단백질, ICOS, 인터페론-알파, 인터페론-베타, c-myc, 오스테오프로테게린(osteoprotegerin), PD-1, RANK, TACI, TNF 수용체 상과 구성원(TNF-R1, TNFR-2), Apo2/TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, 및 TRAIL-R4와 같은, 고려되는 표적 생체분자의 수많은 다른 예가 존재한다(표적 생체분자에 대하여 Scott A et al., *Cancer Immunity* 12: 14 (2012); Cheever M et al., *Clin Cancer Res* 15: 5323-37 (2009)) 참조, 이 문헌에 기술된 표적 생체분자는 비제한적 예시임에 주의할 것).

[0662] [644] 특정 구체예들에서, 결합 영역은 면역계의 세포 유형의 세포 표면에 고친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린형 결합 영역을 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 예를 들어 면역글로불린형 결합 영역들은 예를 들어 다음과 같은 면역 세포 표면 인자에 결합하는 것으로 알려져 있다: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11, CD12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD40, CD41, CD56, CD61, CD62, CD66, CD95, CD117, CD123, CD235, CD146, CD326, 인터류킨-1 수용체(IL-1R), 인터류킨-2 수용체(IL-2R), 핵인자 카파 B의 수용체 활성제(RANKL), SLAM-연관 단백질(SAP), 및 TNFSF18(종양 괴사 인자 리간드 18 또는 GITRL).

[0663] [645] 본 발명의 분자에 사용하기 위해 계획된 표적 생체분자 및 결합 영역의 또 다른 예들은 다음을 참조할 수 있다: WO 2005/92917, WO 2007/033497, US2009/156417, JP4339511, EP1727827, DE602004027168, EP1945660, JP4934761, EP2228383, US2013/196928, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452,

WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, US2015/259428, 62/168,758, 62/168,759, 62/168,760, 62/168,761, 62/168,762, 62/168,763, 및 PCT/US2016/016580.

[0664] [646] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 세포독성, 세포표적화, 융합 단백질들이다. 특정의 또 다른 구체예들은 SEQ ID NO: 19-255 및 288-748에 표시된 폴리펩타이드의 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다. 또 다른 특정 구체예들은 SEQ ID NO: 252-255 및 288-748에 표시된 폴리펩타이드의 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어진다.

[0665] [647] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 면역독소(immunotoxin) 또는 리간드-독소 융합과 같은 융합 단백질이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 감소된 세포독성 또는 비독성 세포-표적화 융합 단백질들이다. 특정 구체예들은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 선천적으로 위치한 잔기를 변경하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)에서의 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 더 포함하는 SEQ ID NO: 252-255 및 288-748에 표시된 폴리펩타이드의 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어지는 세포-표적화 분자들이다: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3에서 A231E, N75A, Y77S, Y114S, E167D, R170A, R176K 및/또는 W203A 또는 시가 독소 A 서브유닛에서 동등한 아미노산 잔기. 또 다른 특정 구체예들은 SEQ ID NO: 258, 260, 268, 270, 및 278에 표시된 폴리펩타이드의 하나를 포함하거나 필수적으로 이것으로만 이루어지는 세포-표적화 분자이다.

[0666] [648] 척삭동물에 도입된 후 본 발명의 세포-표적화 분자의 반감기(half-life)를 변경하기 위해 폴리에틸렌글리콜 분자(들), 면역글로불린 Fc 영역(들), 면역글로불린 불변 도메인, 비활성화된 Fc 영역(들), 및/또는 구제 수용체(salvage receptor) 결합 에피토프(들)이 당업자에게 알려진 표준 기술을 사용하여 분자에 혼입될 수 있다(US 5,739,277; US 7,083,784; US 7,348,004; US2008/422112; WO2010/033279; WO2013/012733; US 9,790,268).

[0667] [649] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 각각 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 결합할 수 있는 2 이상의 결합 영역들은 본 발명의 다가 세포-표적화 분자를 생산하기 위하여 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)와 연관된다.

[0668] [650] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 22의 개별 결합 영역들을 포함한다.

[0669] [651] 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 다양한 다가 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어 다가 구조들은 본 발명의 다가 세포-표적화 분자를 형성하기 위하여 다양한 성분들을 함께 연관시키는 공유적 및/또는 비공유적 상호작용을 사용하여 생성된다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 예를 들어 이량체, 삼량체, 사량체, 이중체, 삼중체, 사중체와 같은 2 이상의 단백질성 하위 단위의 다량체 복합체들이다.

[0670] [652] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 2 이상의 결합 영역들을 포함하는데, 2 이상의 다가 세포-표적화 분자의 구성요소들이 화학적으로 연결되거나 함께 접합되기 때문이다. 예를 들어 화학적 링커들은 다가 세포-표적화 분자를 형성하기 위하여 2 이상의 표적 결합 단백질들을 함께 접합시키는데 사용될 수 있다(Wolff E et al., *Cancer Res* 53: 2560-5 (1993); Ghetie M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 7509-14 (1997); Ghetie M et al., *Blood* 97: 1392-8 (2001)).

[0671] [653] 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 동일할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 2 이상의 구성요소 분자들을 포함하는 다량체 구조를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 명명법 $(X)_n$은 성분 X의 정수 개수 n개가 복사된 것을 포함하거나 이로 이루어지는 분자를 가리킨다. 예를 들어 2개의 동일한 단가의 표적-결합 폴리펩타이드 서브유닛을 포함하는 이량체 단백질은 호모다이머 또는 $(\text{표적-결합 단량체})_2$로 지칭될 수 있다. 다른 예는 다가 단백질의 혼합물로서, 각각의 단백질은 3개 이상의 동일한 폴리 펩타이드 "X" 서브유닛을 포함하며, 여기서 n은 양의 정수를 나타내고 "2 + n "은 존재하는 단백질 분자의 단백질 당 결합 영역의 수를 나타내며, 단일 단백질 조성물에 존재하는 다수의 상이한 다가 단백질 종을 기술한다.

[0672] [654] 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 예를 들어 호모다이머, 호모트리머, 호모테트라머와 같이 2 이상의 표적-결합 분자들로 구성된 다량체이다. 예를 들어 2 이상의 다가 표적-결합 폴리펩타이드가 결합되어 본 발명의 다가 세포-표적화 분자를 형성할 수 있다.

[0673] [655] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 2 이상의 성분을 포함하며, 각각은 다가 세포-표적화 분자의 적어도 하나의 결합 영역을 포함하는데, 다량체 구조를 가지는 다가 세포-표적화 분자를 야기하는 2 이상의 성분들 간의 도메인 교환(swapping)으로 야기되는 비공유적 분자간 연관때문이다(도1b 참조). 예를 들

어 면역글로불린 도메인들 사이의 단백질 도메인 교환은 정확한 다량체 구조를 생산하는 메커니즘으로서 조작되고 최적화될 수 있다(Holliger P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Arndt K et al., *Biochemistry* 37: 12918-26 (1998)).

[0674] [656] 당업자는 예를 들어 scFv-기반 이량체, 삼량체, 사량체 복합체와 같은 다양한 scFv-기반 폴리펩타이드 상호작용을 사용하며 본 발명의 다량체, 다가 세포-표적화 분자를 조작할 수 있다. 예를 들어, scFv에서 링커의 길이는 비공유 기반 다량체 다가 구조의 자발적 조립에 영향을 줄 수 있다. 일반적으로, 12개 이하의 아미노산의 링커들은, 어느 링커의 결여를 포함하여, scFv를 포함하는 폴리펩타이드 또는 단백질의 사슬내 쌍보다 분자간 도메인 교환을 선호하는 더 높은 분자량의 종으로의 다량체화를 촉진한다(Huston J et al., *Methods Enzymol* 203: 46-88 (1991); Holliger P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Stemmer W et al., *Biotechniques* 14: 256-65 (1993); Whitlow M et al., *Protein Eng* 6: 989-95 (1993); Desplancq D et al., *Protein Eng* 7: 1027-33 (1994); Whitlow M et al., *Protein Eng* 7: 1017-26 (1994); Alfthan K et al., *Protein Eng* 8: 725-31 (1995); Iliades P et al., *FEBS Lett* 409: 437-41 (1997); Kortt A et al., *Biomol Eng* 18: 95-108 (2001); Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001); Tomlinson I, Holliger P et al., *Methods Enzymol* 326: 461-79 (2001); Dolezal O et al., *Protein Eng* 16: 47-56 (2003)). 그렇지만, 링커가 전혀 없는 scFv 또는 예시적인 길이의 15 아미노산 잔기를 가지는 링커는 다량체화 할 수 있다(Whitlow M et al., *Protein Eng* 6: 989-95 (1993); Desplancq D et al., *Protein Eng* 7: 1027-33 (1994); Whitlow M et al., *Protein Eng* 7, 1017-26 (1994); Alfthan K et al., *Protein Eng* 8: 725-31 (1995)). 당업자는 당업계에 알려진 그리고/또는 본 명세서에 기술된 기술을 사용하여 생성 및/또는 정제된 다량체 구조(들)를 파악할 수 있다.

[0675] [657] 또한 추가적인 공유결합으로 조작된 구조들은 자발적으로 조립하는 다량체 구조를 안정시키는데 사용될 수 있다(Glockshuber R et al., *Biochemistry* 29: 1362-7 (1990)). 예를 들어, 특정 위치에서 시스테인 잔기의 도입은 예를 들어 GGGGC 및 SGGGGC 아미노산 잔기들을 추가함에 의해서와 같이 하여 Cys-이중체, scFv' 다량체, V_HH 다량체, V_{NAR} 다량체, 및 IgNAR다량체와 같은 이황화-안정화 구조를 생성하는데 사용될 수 있다(Tai M et al., *Biochemistry* 29: 8024-30 (1990); Caron P et al., *J Exp Med* 176: 1191-5 (1992); Shopes B, *J Immunol* 148: 2918-22 (1992); Adams G et al., *Cancer Res* 53: 4026-34 (1993); McCartney J et al., *Protein Eng* 18: 301-14 (1994); Perisic O et al., *Structure* 2: 1217-26 (1994); George A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8358-62 (1995); Tai M et al., *Cancer Res* (Suppl) 55: 5983-9 (1995); Olafsen T et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 21-7 (2004)). 따라서, 당업자는 이황화 가교(들)를 사용하여 그리고/또는 특정 이황화 가교의 위치(들)를 제어하기 위하여 특정 위치에서 시스테인 잔기(들)를 추가 또는 제거하는 것으로 본 발명의 다가 세포-표적화 분자를 생성 또는 안정시킬 수 있다.

[0676] [658] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 다가 구조는 동일한 표적 생체분자의 세포외 부분에 결합하는 2 이상의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 단일의 연속 폴리펩타이드 사슬을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 예를 들어 때때로 탠덤 scFv(taFv)로 지칭되는 단쇄 2가 scFv, 단쇄 이중체(scDb), 및 탠덤 이중체(tanDb 또는 Tandab)는 단일의 연속 폴리펩타이드로부터 생성된 다가의 결합 단백질들을 나타낸다(Mack M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7021-5 (1995); Kipriyanov S et al., *J Mol Biol* 293: 41-56 (1999); Cochlovius, B et al., *Cancer Res* 60: 4336-41 (2000); Vϕlkel T et al., *Protein Eng* 14: 815-23 (2001); Jendreyko N et al., *J Biol Chem* 278: 47812-9 (2003); Kipriyanov S et al., *J Mol Biol* 330: 99-111 (2003); Miller K et al., *J Immunol* 170: 4854-61 (2003); Meng R et al., *Clin Cancer Res* 10: 1274-81 (2004); Schlereth B et al., *Cancer Res* 65: 2882-9 (2005); Huang T, Morrison S, *J Pharmacol Exp Ther* 316: 983-91 (2006); Liu X et al., *Int Immunopharmacol* 6: 791-9 (2006); Shen J et al., *J Biol Chem* 281: 10706-14 (2006); Shen J et al., *J Immunol Methods* 318: 65-74 (2007); Wu C et al., *Nat Biotech* 25: 1290-7 (2007); Li B et al., *Cancer Res* 68: 2400-8 (2008)).

[0677] [659] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 링커에 대하여 근위(proximal)이든 또는 원위(distal)이든, 2개의 면역글로불린 영역들 사이의 면역글로불린 교환 연관을 요구하는 그들 2개의 면역글로불린 영역들 사이의 이황화 결합으로서 하나 이상의 이황화 결합뿐 아니라 2 이상의 결합 영역들 사이의 링커(들)를 다 포함한다(Glockshuber R et al., *Biochemistry*. 29: 1362-7 (1990)).

[0678] [660] 대안적으로, 2 이상의 폴리펩타이드 사슬들은 자기-연관(self-associate) 또는 다른 것들과 다량체화하는

펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 도메인들을 사용하여 서로 연결될 수 있다(US 6,329,507; Wang L et al., *Protein Eng Des Sel* 26: 417-23 (2013)). 예를 들어 카르복시 말단 다량체화 도메인들이 예를 들어 scFv, 자율 V_H 도메인, V_HH, V_{NAR}, 및 IgNAR들과 같은 면역글로불린 도메인들을 포함하는 다가의 단백질들을 구성하기 위하여 사용되어 왔다. 당업자에게 알려진 자기-연관 도메인들의 예로는 면역글로불린 불변 도메인(예: 노브-홀(knobs-into-holes), 정전기 조종(electrostatic steering), 및 IgG/IgA 가닥 교환), 면역글로불린 Fab 사슬(예: $(Fab\text{-}scFv)_2$ 및 $(Fab'\ scFv)_2$), 면역글로불린 Fc 도메인(예: $(scDiabody\text{-}Fc)_2$, $(scFv\text{-}Fc)_2$ 및 scFv-Fc-scFv), 면역글로불린 CHX 도메인, 면역 글로불린 CH1-3 도메인, 면역글로불린 CH3 도메인(예: $(scDiabody\text{-}CH3)_2$, LD 미니바디, 및플렉스-미니바디), 면역글로불린CH4 도메인, CHCL 도메인, 양친매성(amphiphilic) 헬릭스 다발(예: scFv-HLX), 헬릭스-턴-헬릭스(helix-turn-helix) 도메인(예: scFv-dHlx), 류신 지퍼 및 연골 올리고메트릭 매트릭스 단백질을 포함한 나선의 나선 구조(coiled-coil structure)(예: scZIP), AKAP(A kinase anchor protein) 고정(anchoring) 도메인(AD)과 조합된 cAMP-의존 단백질 키나제(PKA) 이량체화 및 도킹 도메인(DDD)("도크-및-로크(dock-and-lock) 또는 "DNL"로 지칭되기도 함), 스트렙타비딘(streptavidin), 베로독소 B 다량체화 도메인, p53으로부터의 사량체화 영역(tetramerization region), 및 바나제-바스타(barnase-barstar) 상호작용 도메인 등을 들 수 있다(Pack P, Pluckthun A, *Biochemistry* 31: 1579-84 (1992); Holliger P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Kipriyanov S et al., *Hum Antibodies Hybridomas* 6: 93-101 (1995); de Kruif J, Logtenberg T, *J Biol Chem* 271: 7630-4 (1996); Hu S et al., *Cancer Res* 56: 3055-61 (1996); Kipriyanov S et al., *Protein Eng* 9: 203-11 (1996); Rheinnecker M et al., *J Immunol* 157: 2989-97 (1996); Tershkikh A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 1663-8 (1997); Muller K et al., *FEBS Lett* 422: 259-64 (1998); Cloutier S et al., *Mol Immunol* 37: 1067-77 (2000); Li S et al., *Cancer Immunol Immunother* 49: 243-52 (2000); Schmiedl A et al., *Protein Eng* 13: 725-34 (2000); Schoonjans R et al., *J Immunol* 165: 7050-7 (2000); Borsi L et al., *Int J Cancer* 102: 75-85 (2002); Deyev S et al., *Nat Biotechnol* 21: 1486-92 (2003); Wong W, Scott J, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 959-70 (2004); Zhang J et al., *J Mol Biol* 335: 49-56 (2004); Baillie G et al., *FEBS Letters* 579: 3264-70 (2005); Rossi E et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 6841-6 (2006); Simmons D et al., *J Immunol Methods* 315: 171-84 (2006); Braren I et al., *Biotechnol Appl Biochem* 47: 205-14 (2007); Chang C et al., *Clin Cancer Res* 13: 5586-91s (2007); Liu M et al., *Biochem J* 406: 237-46 (2007); Zhang J et al., *Protein Expr Purif* 65: 77-82 (2009); Bell A et al., *Cancer Lett* 289: 81-90 (2010); Iqbal U et al., *Br J Pharmacol* 160: 1016-28 (2010); Asano R et al., *FEBS J* 280: 4816-26 (2013); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013)).

[0679] [661] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 항체 또는 Fab 단편으로부터 조작될 수 있다. 예를 들어 다가 세포-표적화 분자 는 당업자에게 알려진 접근법을 사용하여 조작될 수 있다(Shuford W et al., *Science* 252: 724-7 (1991); Caron P et al., *J Exp Med* 176: 1191-5 (1992); Shopes B, *J Immunol* 148: 2918-22 (1992); Wolff E et al., *Cancer Res* 53: 2560-5 (1993)).

[0680] [662] 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 다가 세포-표적화 분자의 모든 세포-표적화 결합 영역들은 동일하거나 및/또는 동일한 결합 특이성들을 공유한다. 그러한 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 단일 특이적(monospecific)으로, 그것이 동일한 표적 생체분자 및/또는 표적 생체분자에서 동일한 세포외 에피토프에서 동일한 세포외 표적 생체분자, 중첩되는 세포외 에피토프들에 대하여 고친화성으로 결합하는 결합 영역들을 포함한다는 의미이다. 2개의 결합 영역들이 표적 생체분자의 동일한 세포외 부분에 결합하고 있는지 여부는 당업자가 예를 들어 경쟁적 결합 분석을 사용하여 실증적으로 또는 알려진 에피토프 및/또는 면역된 펩타이드 서열의 중첩에 기반을 두고 예측적으로 가용한 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

[0681] [663] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 중첩 여부에 무관하게 동일하지 않은 에피토프에 고친화성으로 결합하는 결합 영역들을 포함할 수 있다. 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 비중첩 에피토프들에 대한 고친화성의 결합 영역을 포함할 수 있다. 본 발명의 다중특이성 다가 세포-표적화 분자는 예를 들어 이중체, 삼중체, 탠덤 형식(탠덤 di-scFv, 탠덤tri-scFv, 및 scFv-Fc 탠덤 포함), 단쇄 이중체(scDb), 탠덤 Fvs,이중특이적 scFv (Bis-scFv), scFv2, $(Fab')_3$, 삼량체 $(scFv2)_2$, scFv2-Fc, 및 상이한 특이성을 가지는 scFv, V_HH, V_{NAR}, 및 IgNAR의 조합 등에서 2개의 상이한 scFv들, V_HH, V_{NAR} 및/또는 IgNAR과 같은 2 이상의 상이한 결합 영역들을 사용하여 생성될 수 있다(Adams G et al., *Cancer Res* 53: 4026-34 (1993); Mallender W et al., *J Biol Chem* 269: 199-206 (1994); Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001); Korn T et

al., *J Gene Med* 6: 642-51 (2004); Lu D et al., *J Biol Chem* 280: 19665-72 (2005); Schneider M et al., *Eur J Immunol* 35: 987-95 (2005); Wittel U et al., *Nucl Med Biol* 32: 157-64 (2005); Semenyuk E et al., *Biochimie* 89: 31-8 (2007)).

[0682] [664] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 다량체 구조를 형성하기 위하여 그 자체로 다량체화된 단일의 연속 폴리펩타이드 구성요소 또는 다른 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어 탠덤 scFv (taFvs), 단쇄 이중체(scDbs) 및 탠덤 이중체(tanDbs 또는 Tandabs)로 일컬어지는 단쇄 2가 scFv는 단일 연속 폴리펩타이드 사슬로 표현될 수 있다(Mack M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7021-5 (1995); Kipriyanov S et al., *J Mol Biol* 293: 41-56 (1999); Cochlovius, B et al., *Cancer Res* 60: 4336-41 (2000); Vϕlkel T et al., *Protein Eng* 14: 815-23 (2001); Kipriyanov S et al., *J Mol Biol* 330: 99-111 (2003); Schlereth B et al., *Cancer Res* 65: 2882-9 (2005)). 이러한 다가 구조는 예를 들어, 4가(tetravalent)의 $F(ab')_2$, $(taFv)_2$, 및 $(scDb)_2$ 구조와 같이 더욱 고차(higher-order) 및 다가의(higher-valence) 구조로 조작될 수 있다(Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001)).

[0683] [665] 가변 영역의 분자간 쌍으로 인해 비공유 상호 작용에 의해 연결된 2개의 scFv를 포함하는 구조는 예를 들어, 모두가 단일특이적이거나 이중특이적인 이중체, 미니-항체 및 2가 미니-항체와 같이 당업자에게 공지되어 있다(Holliger, P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Pack P et al., *Biotechnology* (NY) 11: 1217-7 (1993); Tai M et al., *Cancer Res* (Suppl) 55: 5983-9 (1995); Atwell J et al., *Mol Immunol* 33: 1301-12 (1996); Rheinnecker M et al., *J Immunol* 157: 2989-97 (1996); Schier R et al., *J Mol Biol* 255: 28-43 (1996); Adams G et al., *Br J Cancer* 77: 1405-12 (1998); Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001); Bϋhler P et al., *Cancer Immunol Immunother* 57: 43-52 (2008)). 다수의 scFv 단량체가 자기-연관으로 인해 다량체 또는 올리고머(예 : 이중체, 삼중체 및 사중체)를 자연적으로 형성하는 것으로 관찰되었으며, 대부분의 형태는 3-12 아미노산 잔기의 링커를 포함하는 scFv 구조에 대해 이량체이다(Essig N et al., *J Mol Biol* 234: 897-901 (1993); Griffiths A et al., *EMBO J* 12: 725-34 (1993); Holliger P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Whitlow M et al., *Protein Eng* 6: 989-95 (1993); Desplancq D et al., *Protein Eng* 7: 1027-33 (1994); Whitlow M et al., *Protein Eng* 7, 1017-26 (1994); Kortt A et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997); Arndt K et al., *Biochemistry* 37: 12918-26 (1998); Atwell J et al., *Protein Eng* 12: 597-604 (1999)).

[0684] [666] 일반적으로, 5 내지 10 아미노산 잔기 이하의 상대적으로 짧은 링커를 갖는 scFv 구조는 호모-이량체화(homo-dimerization)에 대한 보다 큰 경향을 갖는다(Arndt K et al., *Biochemistry* 37: 12918-26 (1988); Holliger P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-8 (1993); Perisic O et al., *Structure* 2: 1217-26 (1994); Atwell J et al., *Mol Immunol* 33: 1301-12 (1996); Iliades P et al., *FEBS Lett* 409: 437-41 (1997); Kortt A et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997); Metzger D et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997); Pei X et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9637-42 (1997); Atwell J et al., *Protein Eng* 12: 597-604 (1999); Denton G et al., *Cancer Immunol Immunother* 48: 29-38 (1999); Le Gall F et al., *FEBS Lett* 453: 164-8 (1999); Atwell J et al., *Protein Eng* 12: 597-604 (1999); Dolezal, O et al., *Protein Eng* 13: 565-74 (2000); Nielsen U et al., *Cancer Res* 60: 6434-40 (2000); Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001); Wu A et al., *Protein Eng* 14: 1025-33 (2001); Arndt M et al., *FEBS Lett* 578: 257-61 (2004); Le Gall F et al., *J Immunol Methods* 285: 111-27 (2004)). 대조적으로, 적어도 12 개의 아미노산 잔기를 포함하는 링커를 갖는 scFv는 자발적 다량체화(spontaneous multimerization)를 겪는 소수 분획(minority fraction)만을 갖는 단량체를 주로 형성한다(Nielsen U et al., *Cancer Res* 60: 6434-40 (2000); Denton G et al., *Cancer Immunol Immunother* 48: 29-38 (1999); Kortt A et al., *Biomol Eng* 18: 95-108 (2001); Vϕlkel T et al., *Protein Eng* 14: 815-23 (2001)).

[0685] [667] 3 아미노산 잔기 이하의 링커의 사용은 이량체 형태보다 높은 고차 구조로의 다량체화를 촉진할 수있다. scFv가 3 잔기보다 적은 링커를 갖는다면, 삼량체화(trimerization)가 선호 될 수 있다(Iliades P et al., *FEBS Lett* 409: 437-41 (1997)); Kortt A et al., *Biomol Eng* 18: 95-108 (2001); Todorovska A et al., *J Immunol Methods* 248: 47-66 (2001); Arndt M et al., *FEBS Lett* 578: 257-61 (2004)). 또한, 매우 짧은 링커, 예를 들어 2 아미노산 잔기 이하의 링커를 갖는 scFv는 종종 삼량체 및/또는 삼량체와 사량체의 혼합물을 형성한다(Pei X et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9637-42 (1997); Hudson P, Kortt A, *J Immunol Methods* 231: 177-89 (1999); Dolezal O et al., *Protein Eng* 13: 565-74 (2000); Power B et al., *Protein Sci* 12:

734-47 (2003); Le Gall F et al., *J Immunol Methods* 285: 111-27 (2004)). 짧은 링커를 갖는 특정 배열에서, 사량체가 선호될 수 있다(Dolezal O et al., *Protein Eng* 13: 565-74 (2003); Arndt M et al., *FEBS Lett* 578: 257-61 (2004)). 다량체 구조는 어느 링커가 결여된 scFv, 즉 제로 아미노 잔기의 링커 길이를 갖는 scFv에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, V_H 이전에 V_L과 가변 도메인의 직접 연결은 사중체의 형성을 선호할 수 있으며(Iliades P et al., *FEBS Lett* 409: 437-41 (1997)) 한편 V_L 이전의 V_H 는 삼량체를 선호할 수 있다(Kortt A et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997)).

[0686] [668] 링커의 길이에 더하여, 가변 도메인의 배향은 다량체화 특성에 영향을 줄 수 있다(Huston J et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 5879-83 (1988); Padlan E, *Mol Immunol* 31: 169-217 (1994); Kortt A et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997); Dolezal, O et al., *Protein Eng* 13: 565-74 (2000); Carmichael J et al., *J Mol Biol* 326: 341-51 (2003); Arndt M et al., *FEBS Lett* 578: 257-61 (2004)). V_L-V_H 배향은 그것이 더욱 제약되므로 배향을 역전시키는 높은 분자량의 올리고머를 형성하는 경향을 보인다는 것이 제안되었다(Kortt A et al., *Protein Eng* 10: 423-33 (1997); Dolezal, O et al., *Protein Eng* 13: 565-74 (2000); Pluckthun A, Pack P, *Immunotechnology* 3: 83-105 (1997)).

[0687] [669] 동일한 링커가 예를 들어 이량체 형태의 삼량체 형태에 대한 상대적 비율에 영향을 주는 것과 같이 V_H 및 V_L 배향에 따라그 scFv 다량체화에서의 다양성을 보여왔다 (Le Gall F et al., *FEBS Lett* 453: 164-8 (1999); Arndt M et al., *FEBS Lett* 578: 257-61 (2004); Le Gall F et al., *J Immunol Methods* 285: 111-27 (2004)).

[0688] [670] 낙타과 V_HH 면역글로불린 도메인들은 특정 경첩(hinge) 및 공유적으로 연결된 다중 V_HH 사슬(탠덤)을 사용하여 다량체화 되었다(Fraile S et al., *Mol Microbiol* 53: 1109-21 (2004); Zhang J et al., *J Mol Biol* 335: 49-56 (2004)). IgNAR과 같은 연골어류의 면역글로불린 도메인들은 특정 경첩 또는 시스테인-매개 이황화 결합 안정화를 사용하여 다량체화 되었다(Simmons et al., *J Immunol Methods* 315: 171-84 (2006)).

[0689] [671] 따라서, 다양한 면역글로불린 도메인을 포함하는 다가 세포-표적화 분자의 생성은 공유 결합 또는 비공유의 분자 조작 전략, 예를 들어 단쇄 탠덤 배열을 포함하는 공유 전략, 시스테인 매개 된 공유 결합 전략, 이황화 결합 안정된 다량체를 포함하는 공유 전략, 및 /또는 이량체화 도메인, 링커 선택 및/또는 가변 도메인 순서를 포함하는 비공유 전략을 포함할 수 있다. 본 발명의 다가 세포-표적화 분자인 구조를 생성할 때 다중 전략(예: 링커-관련 비공유 다량체화 및 공유 이황화 결합 안정화)이 조합될 수 있다(Lu D et al., *J Immunol Methods* 279: 219-32 (2003)).

[0690] [672] 특정 응용에 대하여, 본 발명의 조성물의 총 세포-표적화 분자에 대한 다가 세포-표적화 분자(들)의 상대적 비율의 안정성은 조성물의 효과성에 대하여 중요할 수 있다. 예를 들어, 특정 의학적 응용에 있어서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자(들)의 단가의 세포-표적화 분자(들)에 대한 상대적 비율의 안정성은 중요할 수 있다. 특정 응용들에 있어서, 2가 세포-표적화 분자들의 보다 높은 다가 세포-표적화 분자들에 대한 상대적 비율의 안정성은 중요할 수 있다. 특정 응용들에 있어서, 2가의 세포-표적화 분자들의 비2가 세포-표적화 분자들에 대한 비율의 안정성은 중요할 수 있다.

[0691] [673] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 구성요소들의 일부 또는 전부의 제어된 다량체화의 하나 이상의 단계들이 본 발명의 조성을 생산하기 위하여 사용될 수 있다.

[0692] [674] 특정 응용들에 대하여, 세포-표적화 분자들의 원하지 않는 응집(aggregation) 및/또는 다량체화의 최소화 또는 다른 제어는 본 발명의 특정 조성물에 대하여 중요할 수 있다. 예를 들어, 특정 단백질성 치료에서 치료 분자의 응집 또는 다량체화는 특정 상황에서 단백질성 치료를 받는 대상자들에서 원하지 않는 면역반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 특히, 세포-표적화 분자 응집 또는 높은 분자량의 복합체로의 다량체화는 특정 수혜자에 대한 특정 세포-표적화 분자의 투여 후 원하지 않는 면역 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 또한 잘못 접힌 단백질 및 분해된 단백질 생성물은 적절히 접힌 대응물과 비교하여 증가된 면역원성을 나타낼 수 있다.

[0693] [675] 이러한 모든 이유 및 특정 적용에 따라, 당업자는 1) 본 발명의 조성물의 다가 세포-표적화 분자의 안정성 및 2) 본 발명의 조성물에 존재하는 세포-표적화 분자의 상이한 비율의 안정성을 고려할 필요가 있는지 알 것이다. 예를 들어, 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자 및 그 조성물은 제어된 다량체화 및/또는 특정 정제 단계의 결과이다. 유사하게, 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 특정 다량화 가능성을 제거 또는 줄이도록 조작될 것이다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 예를 들어 8, 4, 2, -4, -10, -20, 또는 -25℃에서의 수용액과 같은 특정 저장 조건하에서 원하지 않는 응집을 피하

도록 설계될 것이다.

[0694] [676] 본 발명의 조성물의 특정 응용에 대하여, 본 발명의 조성물에서 다음의 양을 최소화하는 것이 바람직할 수 있다: 1) 고분자량, 다가 세포-표적화 분자 (예: 분자량이 175, 180, 190, 200, 또는 250kDa보다 더 큰 분자); 2) 거대 다가 세포-표적화 분자(예: 5 이상의 세포-표적화 결합 영역들을 포함하는 분자들); 3) #1을 나타내는 고분자량의 다가 세포-표적화 분자인 세포-표적화 분자의 다량체 및/또는 #2를 나타내는 거대 다가 세포-표적화 분자(예: 세포-표적화 분자의 특정한 큰 비공유적 다량체); 3) 잘못 접힌(misfolded) 단백질(예: 잘못 접힌 세포-표적화 단백질 또는 그의 단백질 구성요소); 및/또는 4) 분해 산물(degradation product)(예: 예를 들어 시가 독소 이펙터 영역 또는 세포-표적화 결합 영역의 폴리펩타이드 단편과 같은 다가 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소의 원하지 않는 단백질 단편). 예를 들어, 상기의 # 1- # 4로 나열된 어느 분자 유형의 양을 최소화하는 논리적 근거는 예를 들어 새로운 에피토프들을 나타내는 이들 분자의 존재에 의해, 또는 수혜자의 면역체계에서 외부로 보다 쉽게 식별되는 반복적인 모티프의 형성에 의해서와 같이 본 발명의 조성물의 수혜자에서 이들 분자가 특정 양 존재하면 원치 않는 항원 및/또는 면역원성에 반응에 대한 가능성을 증가시킬 수 있는 의료 응용 분야에 적합할 수 있다.

[0695] [677] 당업자는 본 발명의 다가 세포-표적화 분자 및/또는 본 발명의 조성물에 존재하는 분자의 다량체화 상태를 평가하기 위해 통상적인 방법을 사용할 수 있다. 당업자는 본 발명의 조성물에서 세포-표적화 분자 응집체, 고분자량 세포-표적화 단백질 다량체, 잘못 접힌 세포-표적화 단백질, 및 세포-표적화 단백질의 분해 산물의 존재 또는 상대적 비율을 최소화하기 위해 통상적인 방법을 사용할 수 있다.

[0696] [678] 본 발명의 조성물의 특정 구체예들에서, 2가, 3가 및/또는 4가 형태의 다가 세포-표적화 분자(들)의 상대적 비율은 1가(monovalent)의 세포-표적화 분자(들)로부터 고 분자량의 세포-표적화 분자(들), 잘못 접힌 세포-표적화 분자(들), 및/또는 단백질 분해 산물(들)을 제거하는 것과 같이 최대화된다.

[0697] [679] 당업자는 통상적인 방법을 사용하여 본 발명의 다가 세포-표적화 분자 및 이의 조성물을 생성할 수 있다. 당업자는 통상적인 방법을 사용하여 예를 들어 공유적으로 연결된 다량체의 다가 세포-표적화 분자의 비공유적으로 연결된 다량체의 다가 세포-표적화 분자에 대한 비율과 같은 세포-표적화 분자의 상이한 다량체 형태의 비율을 포함하여 본 발명의 조성물에서 특정 다가 세포-표적화 분자의 다른 분자들에 대한 상대적 비율을 안정화할 수 있다(Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013); WO2005000898). 예를 들어 본 발명의 조성물의 세포-표적화 분자(들)의 다량체화는 예를 들어 본 발명의 조성물들에 존재하는 세포-표적화 분자(들)의 상이한 성분들 및/또는 서브유닛들을 연결 및/또는 연관시키는 특정 링커들을 선택함에 의해서와 같이 제어 및/또는 최소화될 수 있다. 예를 들어, 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 세포-표적화 결합 영역은 예를 들어 이황화 안정된 scFv, Fv 단편, 또는 Fab의 사용에 의해서와 같이 원하지 않는 분자간 연관, 다량체 및/또는 응집체들의 형성을 최소화하기 위하여 조작된다(Reiter Y et al., *J Biol Chem* 269: 18327-31 (1994); Kuan C, Pastan I, *Biochemistry* 35: 2872-7 (1996); Almog O et al., *Proteins* 31: 128-38 (1998); Schoonjans R et al., *J Immunol* 165: 7050-7 (2000); Olafsen T et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 21-7 (2004); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013); U.S. 20120283418); 베이스 루프 연결(예를 들어 Brinkmann U et al., *J Mol Biol* 268: 107-17 (1997) 참조); 및/또는 대전된 잔기, 글리칸, 및/또는 면역글로불린-도메인 절단의 추가와 같은 그 외 변경(예를 들어 Gong R et al., *Mol Pharm* 10: 2642-52 (2013); Lee C et al., *Trends Biotechnol* 31: 612-20 (2013) 참조).

[0698] [680] 본 발명의 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 예를 들어 더 짧은 링커(전형적으로 12 아미노산 잔기보다 짧은) 및/또는 scFv의 중쇄 및 경쇄 영역을 연결하는 이황화-안정화 링커의 사용에 의해서와 같이 응집하지 않도록 조작된 scFv인 세포-표적화 결합 영역을 포함한다(Brinkmann U et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7538-42 (1993); Whitlow M et al., *Protein Engineering* 6: 989-95 (1993); Reiter Y et al., *Biochemistry* 33: 5451-9 (1994); Gong R et al., *Molecular Pharmaceutics* 10: 2642-52 (2013)).

[0699] [681] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자 조성물은 2보다 원자가가 큰 특정 다가 세포-표적화 분자(들)의 다른 세포-표적화 분자에 대하여 상대적으로 비율을 최소화한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 4보다 원자가(valence)가 큰, 조성물에서 총 세포-표적화 분자들의 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2%, 1%, 또는 그보다 더 작은 상대적 퍼센트의 다가 세포-표적화 분자를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 조성물에서 3보다 원자가가 큰, 총 세포-표적화 분자의 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2%, 1%, 또는 그보다 더 작은 상대적 퍼센트의 세포-표적화 분자를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자 조성물은 2보다 원자가가 큰, 조성물에서 총 세포-표적화 분자들의 15%, 10%, 7.5%, 5%,

2%, 1%, 또는 그보다 작은 퍼센트를 포함한다.

[0700] [682] 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 정확히 2개의 세포-표적화 결합 영역으로 총 세포-표적화 분자에 대한 다가 세포-표적화 분자의 상대적 비율을 최대화한다. 그래서, 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 단 2개의 세포=표적화 결합 영역으로 그 조성에서 총 세포-표적화 분자의 80%, 85%, 88%, 90%, 92%, 93%, 또는 그보다 더 큰 세포-표적화 분자의 비율을 포함한다.

[0701] [683] 특정 적용에있어서, 예를 들어, 제제화(formulation), 보관(8, 4, 2, -4, -10, -20, 또는 -25℃에서의 수용액에 보관)하는 동안, 그리고/또는 수용자에 대한 투여 후 분해의 최소화하기 위해서와 같이, 본 발명의 다가의 조성물에서 다가 세포-표적화 분자(들)의 안정성(예: 다가 세포-표적화 분자의 연관 및/또는 성분 및/또는 서브유닛 사이의 연결의 안정성)을 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 당업자는 예를 들어 본 발명의 다가 세포-표적화 단백질(들)을 생성하기 위해 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들) 및 결합 영역(들) 사이의 높은 안정성의 연결을 사용함에 의해 및/또는 다가 세포-표적화 분자의 구성요소들, 영역들 또는 하위영역들 사이의 및/또는 단가의 세포-표적화 단백질들 사이의 이황화 연결을 조작함에 의해 성분 또는 서브유닛 분리를 최소화하기 위한 잘 알려진 방법들을 사용할 수 있다(Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013)). 당업자는 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 특정 세포-표적 결합 영역을 안정시키기 위해 분자간 이황화 결합의 첨가 또는 유지를 이용할 수 있다(Glockshuber R et al., *Biochemistry* 29: 1362-7 (1990); Stanfield R et al., *Science* 305: 1770-3 (2004); Hagihara Y et al., *J Biol Chem* 282: 36489-95 (2007); Chan P et al., *Biochemistry* 47: 11041-54 (2008); Saerens D et al., *J Mol Biol* 478-88 (2008); Hussack G et al., *PLoS* One 6: e28218 (2011); Govaert J et al., *J Biol Chem* 287: 1970-9 (2012); Kim D et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 581-9 (2012); Gil D, Schrum A, *Adv Biosci Biotechnol* 4: 73-84 (2013); McConnell A et al., *Protein Eng Des Sel* 25: 581-9 (2013); Feige M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 8155-60 (2014); Hagihara Y, Saerens D, *Biochim Biophys Acta* 1844: 2016-2023 (2014); Kim D et al., *Mabs* 6: 219-35 (2014)).

[0702] [648] 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 면역글로불린 도메인 및/또는 예를 들어 특정 면역글로불린의 B 및 Fβ 가닥 사이에서 선천적으로 발견되는 이황화 결합 및/또는 면역글로불린의 그들의 중쇄 및 경쇄 사이에서 또는 면역글로불린으로부터 유도된 이황화 결합과 같은 도메인 내 이황화 결합을 갖는 Ig-접힘 구조를 포함하는 세포-표적화 결합 영역(들)을 포함한다. 그러나, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에서, 분자들은 그들이 도메인내 이황화 결합 또는 하나 이상의 세포-표적화 결합 영역내의 어느 이황화 결합을 포함하지 않아도 매우 안정적이다(Proba K et al., *Biochemistry* 37: 13120-7 (1998); Worn A, Pluckthun A, *Biochemistry* 37: 13120-7 (1998); Worn A, Pluckthun A, *FEBS Lett* 427: 357-61 (1998); Ramm K et al., *J Mol Biol* 290: 535-46 (1999); Tanaka T, Rabbitts T, *J Mol Biol* 376: 749-57 (2008)).

[0703] [685] 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 상이한 폴리펩타이드 사슬의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역 내에 함유된 둘 이상의 시스테인 잔기들 사이의 하나 이상의 이황화 결합을 가진 다가 세포-표적화 분자를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 단백질성, 이량체의 다가 세포-표적화 분자로 5개의 이황화 결합을 가지는데 예를 들어 1) 면역글로불린-유도 세포-표적화 분자 영역당 2개의 이황화 결합을 나타내는 4개의 분자내 이황화 결합으로서 각 이황화 결합은 한 쌍의 시스테인 잔기를 포함하고, 각 쌍의 하나의 시스테인 잔기는 면역글로불린 중쇄 유래 도메인 내에 있고, 다른 하나의 시스테인 잔기는 면역글로불린 경쇄 도메인 내에 있는 것이며; 및 2) 2개의 시가 독소 이펙터 영역들을 이어주는 1개의 분자간 이황화 결합으로서, 이황화 결합은 한 쌍의 시스테인 잔기들 사이에서 일어나고, 쌍의 각 시스테인 잔기는 시가 독소 이펙터 영역 내에 있지만 시가 독소 이펙터 영역은 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 상이한 서브유닛을 나타내는 상이한 폴리펩타이드 사슬 내에 있는 것을 포함하는 이량체의 다가 세포-표적화 분자다.

[0704] [686] 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 세포독성, 세포-표적화, 융합 단백질들이다. 특정의 또 다른 구체예들은 SEQ ID NO: 252-255, 259-278, 및 288-748에 표시된 2 이상의 폴리펩타이드들을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어지는 세포-표적화 분자들이다.

[0705] [687] 본 발명의 목적을 위하여 본 발명의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들) 및 서로와 관련하여 2 이상의 결합 영역들 또는 전체 다가 세포-표적화 분자에 대해 특정 순서 또는 배향은 고정되지 않았다. 본 발명의 다가 세포-표적화 분자의 성분들은 결합 영역 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(들)의 원하는 활성, 특히 세포-표적화 분자가 표적-발현 세포에 결합할 수 있는 능력, 세포-표적화 분자가 표적 세포의 내부로 내재화하는 능력, 및 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 그것이 존재하는 세포의

MHC 클래스 I 경로로 전달하는 능력이 제거되지 않는다면 어떤 순서로도 배열될 수 있다. 다른 바람직한 활성들은 다가 세포-표적화 분자에 예를 들어 세포 내재화를 빠르게 유도; 효율적인 내재화 야기; 원하는 하위세포 구획으로 세포 내적으로 라우팅; 세포 증식 억제 야기; 세포 독성 유발; 표적 발현 세포의 선택적 사멸; 외인성 물질을 세포의 내부로 전달; 질병, 장애 또는 상태의 진단; 및/또는필요로 하는 환자에게서 질병, 장애, 또는 상태를 치료하는 능력을 제공하는 것을 포함한다.

[0706] [688] 본 발명의 세포-표적화 분자는 각각 세포의 표면에 발현된 표적 생체분자와 같이 세포와 물리적으로 연관된 적어도 하나의 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 세포-표적화 결합 영역을 포함한다. 전반적 구조는 어느 수의 다양한 세포-표적화 모이어티들이 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역으로 사용될 수 있다는 점에서 모듈식이다. 표적 생체분자의 어느 세포외 부분에 대한 기능적 결합 부위를 포함하는, 더욱 바람직하게는 고친화성으로 표적 생체분자에 결합할 수 있는(예: 10^{-9} 몰/리터보다 작은 K_D에 의해 보여지는) 본 발명의 세포-표적화 분자의 단편, 변종, 및/또는 유도체를 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어, 본 발명은 인간 단백질에 결합할 수 있는 폴리펩타이드 서열을 제공하는 한편, 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(K_D)를 가지고, 바람직하게는 200nm 이하, 표적 생체분자의 세포외 부분에 결합하는 어느 결합 영역은 본 발명의 세포-표적화 분자의 제조 및 본 발명의 방법에서의 사용을 위하여 대체될 수 있다.

[0707] III. 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적인 기능들

[0708] [689] 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 세포-표면 마커 발현, 표적 세포 진입, 표적 세포(들)에 의한 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시를 야기하는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 MHC 클래스 I 경로로의 전달에 기초한 특정 세포-유형을 표적화하는 그들의 능력을 통하여 세포-표적된 세포독성 분자, 치료 분자, 세포-표지화(cell-labeling) 분자, 및 진단 분자로서 사용될 수 있다.

[0709] [690] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자는 척삭동물에 투여 후 다음 중 하나 이상을 제공한다: 1) 감염된 세포 또는 신생물 세포와 같은 표적 세포들의 강력한 선택적 사멸, 2) 세포-표적화 분자가 예를 들어 척삭동물의 순환계에서(WO 2015/191764)와 같은 세포외 공간에 존재하는 동안 세포-표적화 결합 영역과 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 사이의 연결 안정성, 3) 낮은 수준의 표적외 세포 사멸 및/또는 원하지 않는 조직 손상(WO 2015/191764), 4) 예를 들어 CD8+ CTL의 모집 및 종양 덩어리와 같은 조직 유전자 좌에서 면역-자극 사이토카인의 국소화된 방출과 같은 원하는 면역 반응을 자극하기 위해 표적 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의한 세포-표면 제시를 위한 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 세포-표적화 전달. 또한 표적 세포에 의한 전달된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 제시는 예를 들어 진단 정보와 같은 정보 수집의 목적을 위하여 검출될 수 있는 pMHC I로 제시 세포들을 마킹한다.

[0710] [691] 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 표적된 전달, 면역 반응 자극, 표적된 세포-사멸, 표적된 세포 성장 억제, 생물학적 정보 수집 및/또는 건강 상태의 치료를 포함하는 다양한 응용에 유용하다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 세포-표적화, 무독성 매개체; 세포-표적화 세포독성 치료 분자; 및/또는 세포-표적화 진단 분자로서와 같이 치료 및/또는 진단 분자로서 유용하며, 암, 면역 장애 및 미생물 감염을 포함한 다양한 질병의 진단 또는 치료를 위한 특정 세포-유형의 체내 표적화를 포함한 응용들을 예로 들 수 있다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 특히 CD8+ T-세포 매개 메커니즘을 포함하여 종양 또는 암에 걸린 척삭동물을 그 척삭동물의 항종양 면역의 효율을 강화함으로써 치료하는 데 사용될 수 있다 (Ostrand-Rosenberg S, *Curr Opin Immunol* 6: 722-7 (1994); Pietersz G et al., *Cell Mol Life Sci* 57: 290-310 (2000); Lazoura E et al., *Immunology* 119: 306-16 (2006)).

[0711] [692] 구체예에 따라, 본 발명의 세포-표적화 분자는 하나 이상의 다음 특성 또는 기능성을 가지거나 제공할 수 있다: (1) CD8+ T-세포 면역 반응(들)의 체내 자극, (2) 탈면역화(WO 2015/113005, WO 2015/113007, 및 WO 2015/191764), (3) 프로테아제-절단 저항성(WO 2015/191764 및 WO 2015/191764) (4) 특정 농도에서 강력한 세포독성, (5) 선택적 세포독성, (6) 특정 용량으로 다세포 유기체에서 낮은 표적외 독성(WO 2015/191764 및 WO 2015/191764), 및/또는 추가적 물질로 이루어지는 화물의 세포내 전달(예: 핵산 또는 검출촉진제). 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 다기능적인데, 분자들이 둘 이상의 본 명세서에 기술된 특성 또는 기능성을 가지기 때문이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 앞서 언급한 모든 특성 및 기능성을 단일 분자에서 제공한다.

[0712] [693] 본 발명의 치료용 세포-표적화 분자의 작용 메커니즘은 시가 독소 이펙터 기능들을 통한 직접적인 세포-사멸, 세포간 면역-세포-매개 과정을 통한 간접적 세포-사멸, 및/또는 CD8+ T-세포 에피토프 시딩의 결과로서

수혜자의 면역 체계를 특정 세포와 조직 유전자 좌, 예를 들면 종양 덩어리를 거부하도록 훈련시키는 것을 포함한다.

[0713] A. 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 전달

[0714] [694] 본 발명의 세포-표적화 분자의 주된 기능의 하나는 척삭동물 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위한 하나 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표적된 전달이다. 본 발명의 세포-표적화 분자는사실상 어느 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 사실상 어느 척삭동물 세포로의 일반 전달 매개체로서 사용되는 모듈식 스캐폴드이다. 표적된 전달은 세포-표적화 분자가 특정 표적 세포에 특이적으로 결합하고, 표적 세포에 들어가고 및 MHC 클래스 I 제시 경로로 들어갈 수 있는 하위세포 구획으로 온전한 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 전달할 것을 요구한다. 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하여 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로 전달하는 것은 표적세포가 세포 표면상의 MHC 클래스 I 분자와 연관된 에피토프-펩타이드를 제시하도록 표적 세포를 유도하는데 사용된다.

[0715] [695] 예를 들어, 알려진 바이러스 항원으로부터 면역원성 MHC 클래스 I 에피토프를 사용하여, 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물로서, 면역-자극 항원의 표적된 전달 및 제시는 예를 들어 시험관내 척삭동물 면역 세포 및/또는 체내 척삭동물 면역 체계의 유익한 기능을 자극하기 위해 달성될 수 있다.

[0716] [696] 척삭동물에서 MHC 클래스 I 복합체에 의한 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프의 제시는 CTL-매개 세포분해에 의한 사멸을 위한 제시 세포를 표적화하고, 면역 세포가 미세 환경 내로 변경해가도록 촉진하고, 척삭동물 내에서 표적 세포 부위에 대한 더 많은 면역 세포의 모집을 위한 신호를 보낼 수 있다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 생리학적 조건 하에서 그것의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 MHC 클래스 I 분자와 복합된 전달된 T-세포 에피토프의 제시를 위한 표적 척삭동물 세포의 MHC 클래스 I 경로로 전달할 수 있다. 이는 세포-표적화 분자를 예를 들어 혈관의 루멘과 같은 세포외 공간으로 외인성으로 투여한 다음, 세포-표적화 분자가 표적 세포를 찾고 세포로 들어가고, 그 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 세포 내로 전달하도록 허용함으로써 달성될 수 있다. 척삭동물 내의 표적 세포에 의한 CD8+ T-세포 에피토프의 제시는 표적 세포에 대한 직접적 반응 및/또는 척삭동물 내의 표적 세포의 조직 위치에서의 일반적인 반응을 포함하는 면역 반응(들)을 야기할 수 있다.

[0717] [697] 본 발명의 세포-표적화 분자의 이들 CD8+ T-세포 에피토프 화물 전달 및 MHC 클래스 I 제시 기능의 응용은 방대하다. 예를 들면, CD8+ 에피토프의 세포로의 전달 및 척삭동물에서 세포에 의한 전달된 에피토프의 MHC 클래스 I 제시는 CD8+ 이펙터 T-세포의 세포간 관여를 야기할 수 있고 및 표적세포의 CTL 사멸 및/또는 면역 자극 사이토카인의 분비로 이어질 수 있다.

[0718] [698] 본 발명의 세포-표적화 분자는 외인성 투여시 진핵 척삭동물 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위해 하나 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 특정 세포-유형의 세포-표면과 연관된 세포외 표적 생체분자와 결합할 수 있고 그 세포들에 들어갈 수 있다. 일단 표적된 세포-유형에 내재화되면, 본 발명의 세포-표적화 분자는 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있고, 본 발명의 또 다른 특정 구체예들은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소를(촉매적으로 활성이든, 감소된 세포독성이든, 또는 무독성이든) 세포의 시토졸로 라우팅할 수 있다.

[0719] [699] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 하나 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 세포외 공간으로부터 표적 세포의 프로테아좀으로 전달할 수 있다. 전달된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물은 이어서 단백질 분해 처리되고 표적 세포 표면의 MHC 클래스 I 경로에 제시된다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자와 연관된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 세포 표면상의 MHC 클래스 I 분자에 의한 에피토프-펩타이드의 제시를 위하여 MHC 클래스 I 분자로 전달할 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자를 세포에 접촉시킬 때, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자와 연관된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 세포 표면 상의 MHC 클래스 I 분자에 의한 에피토프-펩타이드의 제시를 위하여 세포의 MHC 클래스 I 분자로 전달할 수 있다.

[0720] [700] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자는 척삭동물 대상자에 대한 투여시 본 발명의 세포-표적화 분자는 대상자 내에서 특정 표적 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위하여 하나 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 표적된 전달을 할 수 있다.

[0721] [701] 이론상으로 어느 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 본 발명의 세포-표적화 분자에 사용하기 위해 선택될 수 있다. 따라서 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적 세포들의 표면을 원하는 에피토프-펩타이드와 복합된 MHC 클래스 I 분자로 표지하는데 유용하다.

[0722] [702] 포유동물 유기체에서 모든 진핵 세포는 그들의 외부 세포 표면에서 MHC 클래스 I 분자와 복합된 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 MHC 클래스 I 경로 제시를 할 수 있다. 또한, T-세포 에피토프 인식의 민감도는 매우 절묘하여 단지 몇 개의 MHC 클래스 I 펩타이드 복합체가 면역 반응을 야기하기 위하여 제시될 필요가 있는데, 예를 들어 단일 복합체의 제시로도 CD8+ 이펙터 T-세포의 세포간 결합에 충분할 수 있다(Sykulev Y et al., *Immunity* 4: 565-71 (1996)). 본 발명의 세포-표적화 분자의 표적 세포는 사실상 어느 유핵 척삭동물 세포-유형일 수 있으며, 면역 세포 및/또는 전문 항원 제시 세포일 필요가 없다. 전문 항원 제시 세포의 예는 수지상 세포, 대식 세포, 및 기능성 MHC 클래스 II 시스템을 갖는 전문화된 상피 세포를 포함한다. 실제로, 본 발명의 세포-표적화 분자의 바람직한 구체예는 전문 항원 제시 세포를 표적으로 하지 않는다. 한 가지 이유는 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여 결과로서 바람직하지 않은 면역 반응이 예를 들어 항-세포-표적화 분자에서 에피토프를 인식하는 항-세포-표적화 분자 항체와 같은 세포-표적화 분자 자신에게로 향하는 체액성 반응(humoral response)일 것이기 때문이다. 따라서, 전문 항원 제시 세포 및 특정 면역 세포-유형은 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 의해 표적화되지 않아야 하는데, 이들 세포에 의한 본 발명의 세포-표적화 분자의 흡수는 세포-표적화 분자, 특히 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들) 및/또는 항원성 화물에 존재하지만 또한 결합 영역에 있는 것을 포함하는 CD4+ T-세포 및 B-세포 에피토프의 인식에 이를 수 있기 때문이다.

[0723] [703] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 의한 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달하는 능력은 예를 들어 체외 조작된 표적 세포, 시험관내 배양 표적 세포, 시험관내 배양 조직 샘플 내의 표적 세포, 또는 다세포 유기체 내에서와 같은 체내 환경에서의 표적 세포와 같이 다양한 조건하에서 및 비표적화 방관자 세포의 존재하에서 획득될 수 있다.

[0724] [704] 본 발명의 세포-표적화 분자가 설계된대로 기능하기 위해서는, 세포-표적화 분자는 1) 표적 세포로 진입해야 하고, 2) 그의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 MHC 클래스 I 제시 경로로 진입하기에 적합한 하위세포 위치로 전달해야 한다. 일반적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 세포-표적화 분자에 의해 결합된 세포외 표적 생체분자를 포함하는 자연적 과정으로 인해서와 같이, 세포내 이입(endocytosis)을 통해 표적 세포 내재화를 달성한다. 일단 본 발명의 세포-표적화 분자가 내재화되면, 이는 전형적으로 예를 들어, 세포내 이입 소포와 같은 조기 엔도솜 구획에 상주하며 리소좀 또는 후기 엔도솜에서 붕괴되도록 예정된다. 세포-표적화 분자는 T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함하는 세포-표적화 분자의 적어도 일부가 다른 하위세포 구획으로 탈출하도록 완전한 격리 및 분해를 피해야 한다. 또한, 표적 세포는 MHC 클래스 I 분자를 발현하거나 MHC 클래스 I 분자를 발현하도록 유발될 수 있어야 한다.

[0725] [705] MHC 클래스 I 분자와 복합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드(본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 화물로서 전달된)의 세포-표면 제시를 위하여 MHC 클래스 I 분자의 제시는 천연일 필요가 없다. 본 발명의 특정 구체예들에 대하여, 표적 세포는 예를 들어 IFN-γ로 치료하는 것에 의해서와 같이 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 MHC 클래스 I 분자(들)을 발현하도록 유도될 수 있다.

[0726] [706] 일반적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자는 그들의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포의 시토졸 구획에서 프로테아좀에 국소화시키는 것으로 MHC 클래스 I 경로 전달을 달성한다. 그러나, 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 에피토프-펩타이드가 시토졸 구획으로 집인하지 않고 그리고/또는 에피토프-펩타이드가 프로테아좀에 의해 단백질 분해 처리가 되지 않고도 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0727] [707] 본 발명의 특정 구체예에서, 표적 세포는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 IFN-γ 및/또는 TNF-α 로의 처리에 의해 상이한 프로테아좀 서브유닛 및/또는 프로테아좀 서브타입을 발현하도록 유도될 수 있다. 이는 예를 들어 프로테아좀 및 프로테아좀 서브타입의 펩티다제 활성의 상대 수준을 변경함으로써, 세포 내로 전달되는 CD8+ 에피토프-펩타이드의 단백질 분해 처리의 위치 및/또는 상대 효율을 변경할 수 있다.

[0728] [708] 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프 전달 기능은 당업자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 다양한 표준 방법에 의해 검출 및 모니터될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 전달하고 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 의한 이 펩타이드의 제시를 이끌 수 있는 능력은 MHC 클래스 I/펩타이드 복합체(pMHC I)의 직접 검출/시각화(visualization), MHC 클래스 I 분자에 대한 T-세포 펩타이드에 대한 결합 친화도의 측정 및/또는 예를 들어 세포 독성 T-림프구(CTL) 반응의 모니터에 의한 표적 세포에서의 pMHC I 제시의 기능적 결과 측정을 포함하는 다양한 시험관내 및 체내 분석을 사용하여 조사될 수 있다(하기의 실시예 참조).

[0729] [709] 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프 화물 전달 기능을 모니터하고 정량하기 위한 특정

분석은 시험관내 또는 체외(*ex vivo)*의 특정 pMHC의 직접적인 검출을 포함한다. pMHC의 직접적인 시각화 및 정량화을 위한 일반적인 방법은 숙련된 작업자에게 공지된 다양한 면역-검출 시약을 포함한다. 예를 들어, 특정 단일클론 항체는 특정 pMHC I를 인식하도록 개발될 수 있다. 유사하게, TCR-STAR 시약(Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)과 같은 가용성의 다량체 T-세포 수용체를 사용하여 특정 pMHC를 직접 시각화 또는 정량화할 수 있다(Zhu X et al., *J Immunol* 176: 3223-32 (2006); 아래 실시예 참조). 이들 특정 mAb 또는 가용성의 다량체 T- 세포 수용체는 예를 들어 면역 조직 화학, 유동 세포 분석 및 효소결합 면역 측정법(ELISA)과 함께 사용될 수 있다.

[0730] [710] pMHC의 직접적인 식별 및 정량화를 위한 대안적 방법은 예를 들어 ProPresent Antigen Presentation Assay(ProImmune, Inc., Sarasota, FL, U.S.)와 같은 질량 분석법을 포함하는데, 여기서 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체는 세포의 표면에서 추출되고, 이어서 펩타이드가 정제되고 서열 질량 분석법에 의해 식별된다(Falk K et al., *Nature* 351: 290-6 (1991)).

[0731] [711] 특정 분석들에서 본 발명의 세포-표적화 분자의 CD8+ T-세포 에피토프 전달 및 MHC 클래스 I 제시 기능을 모니터하는 것은 MHC 클래스 I 및 펩타이드 결합 및 안정성을 모니터하기 위한 전산 및 실험적 방법을 포함한다. MHC 클래스 I 대립 유전자에 대한 펩타이드의 결합 반응을 예측하기 위해 당업자에게 가용한 몇 가지 소프트웨어 프로그램들, 예를 들어 면역 에피토프 데이터베이스 및 분석 자원(IEDB) 분석 자원MHC-I 결합 예측 공통 도구와 같은 것들이 있다(Kim Y et al., *Nucleic Acid Res* 40: W525-30 (2012)). 결합 동역학을 정량화 및/또는 비교하기 위해, 예를 들어, 세포 표면 결합 분석 및/또는 표면 플라즈몬 공명 분석과 같은 몇몇 실험적 분석이 통상적으로 적용되었다(Miles K et al., *Mol Immunol* 48: 728-32 (2011)).

[0732] [712] 대안적으로, 세포 표면에서 pMHC I 제시의 결과 측정은 특정 복합체에 대한 세포 독성 T 림프구(CTL) 반응을 모니터하는 것으로 수행될 수 있다. 이러한 측정은 MHC 클래스 I 사량체 또는 오량체 시약으로 CTL을 직접 표지하는 것을 포함한다. 사량체 또는 오량체는 주조직 적합 복합체(MHC) 대립 유전자 및 펩타이드 복합체에 의해 결정된 특정 특이성의 T 세포 수용체에 직접 결합한다. 또한, ELISA 또는 효소-결합 면역점(ELIspot)에 의한 인터페론 감마 또는 인터류킨과 같은 방출된 사이토카인의 정량화는 일반적으로 특정 CTL 반응을 식별하기 위해 분석된다. CTL의 세포 독성 용량은 고전적인 51 크롬(Cr) 방출 분석법 또는 대안적인 비방사성 세포 독성 분석법(예: CytoTox96® 비방사성 키트 및 CellTox 쩨 CellTiter-GLO® 키트, Promega Corp., Madison, WI, U.S.), 그랜자임 B ELISpot, 카스파제 활성 분석(Caspase Activity Assay) 또는 LAMP-1 전위 유동 세포 분석법(translocation flow cytometric assay)을 포함한 다수의 분석법에 의해 측정될 수 있다. 표적 세포의 사멸을 구체적으로 모니터하기 위해, 카르복시플루오레신 다이아세테이트 석신이미딜 에스터(carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester: CFSE)가 에피토프 특이적 CSFE 표지된 표적 세포의 사멸을 모니터하기 위해 시험관내 또는 체내 조사를 위해 관심있는 세포 집단을 쉽고 빠르게 표지하는데 사용될 수 있다(Durward M et al., *J Vis Exp* 45 pii 2250 (2010)).

[0733] [713] MHC 클래스 I 제시에 대한 체내 반응은 MHC 클래스 I/항원 촉진제(예를 들어, 펩타이드, 단백질 또는 비활성화/약화된 바이러스 백신)를 투여한 후 활성제(예를 들어 바이러스)에 의한 공격(challenge) 및 그 제제에 대한 반응을 모니터하는 것으로, 일반적으로 백신접종되지 않은 대조군과 비교하여 수행될 수 있다. 체외 샘플은 이전에 기술된 것과 유사한 방법(예를 들어, CTL 세포독성 분석 및 사이토카인 방출의 정량화)으로 CTL 활성을 모니터할 수 있다.

[0734] [714] 유기체에서의 MHC 클래스 I 제시는 역면역학(reverse immunology)으로 이어질 수 있다. 예를 들어, HLA-A, HLA-B, 및/또는 HLA-C 분자 복합체는 면역 친화성을 사용한 용해(예를 들어, 항-MHC I 항체 "풀다운(pulldown)" 정제) 이후 항원 X를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자에 중독된 세포로부터 분리되고, 그리고 연관된 펩타이드(즉, 분리된 pMHC I에 의해 결합된 펩타이드)는 정제된 복합체로부터 회수된다. 회수된 펩타이드는 서열분석 질량 분석법으로 분석된다. 질량 분석법 데이터는 외인성(비자기) 펩타이드(항원 X)의 서열 및 인간에 대한 국제 단백질 지수("자기" 또는 비-면역원성 펩타이드를 나타내는)로 구성된 단백질 데이터베이스 라이브러리와 비교된다. 펩타이드는 확률 데이터베이스에 따라 중요도에 따라 평가된다. 검출된 항원성(비-자기) 펩타이드 서열이 기재되었다. 잘못된 데이터를 줄이기 위해 스크램블된 디코이(scrambled decoy) 데이터베이스를 검색하여 데이터가 확인된다(예를 들어 Ma B, Johnson R, *Mol Cell Proteomics* 11: 0111.014902 (2012) 참조). 그 결과는 어떤 CD8+ T-세포 항원 X의 펩타이드가 중독된 표적 세포의 표면상의 MHC 복합체에 존재하는지를 입증할 수 있다.

[0735] B. 세포 사멸: 직접적으로 표적된 시가 독소 세포독성 및/또는 CTL의 모집을 통한 간접적 표적화 세포-매개 세

포독성

[0736] [715] 본 발명의 세포-표적화 분자는 1) CTL의 제시 및 세포간 결합을 위한 MHC 클래스 I 제시 경로에 대한 CD8+ T-세포 에피토프 화물 세포-유형 특이적 전달은 물론 2) 시토졸에 대한 강력한 시가 독소 세포독성의 세포-유형 특이적 전달을 제공할 수 있다. 이러한 다수의 세포 독성 메카니즘은, 예를 들어 직접적(예를 들어, 시가 독소 촉매 매개) 표적 세포 사멸 및 간접적(예를 들어, CTL-매개) 표적 세포 사멸 둘 다를 제공하는 것으로 서로 보완할 수 있다.

[0737] [716] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 특정 농도에서 세포독성이다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 간접적(예: 세포간 CD8+ 면역 세포 결합을 통해) 그리고/또는 직접적(예: 세포내 독소 이펙터 활성을 통해) 세포 사멸 메커니즘을 포함하는 응용에서 사용될 수 있다. 시가 독소는 진핵 세포 사멸에 적합하게 되고, 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드를 사용하여 설계된 세포독성 세포-표적화 분자는 강력한 세포-사멸 활성을 보일 수 있다. 활성의 효소 도메인을 포함하는 시가 독소 A 서브유닛 및 그의 유도체는 일단 세포의 시토졸 내에 있으면 진핵 세포를 죽일 수 있다. 세포-표적화 결합 영역 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 탈면역된 및 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 대한 융합은 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 촉매적 및 세포독성 활성을 실질적으로 감소시키지 않고 달성될 수 있다(하기의 실시예 참조). 따라서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 적어도 2개의 중복된 표적 세포 사멸 메커니즘을 제공한다 - (1) 본 발명의 세포-표적화 분자에 의한 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 전달의 결과로서 간접적 면역 세포-매개 사멸 및 (2) 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 기능성 활성을 통한 직접적 사멸.

[0738] [717] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 표적 세포를 접촉시킬 때, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자는 표적 세포의 사멸을 야기할 수 있다. 세포-사멸의 메커니즘은 예를 들어 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 통하는 것과 같이 직접적일 수 있고, 또는 CTL-매개 표적 세포 세포분해와 같은 면역 세포-매개 메커니즘과 같이 간접적일 수도 있고, 또한 체외 조작 표적 세포, 시험관내 배양 표적 세포, 시험관내 배양된 조직 샘플 내의 표적 세포, 또는 체내 표적 세포와 같은 표적 세포의 다양한 조건하에 있을 수 있다.

[0739] [718] 표적 생체분자의 발현은 본 발명의 세포-표적화 분자에 의한 표적된 세포 사멸을 위해 천연적인(native) 것일 필요는 없다. 표적 생체분자의 세포-표면 발현은 감염, 병원체의 존재 및/또는 세포내 미생물 병원체의 존재의 결과일 수 있다. 표적 생체분자의 발현은 예를 들어, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스 및 레트로바이러스계와 같이 바이러스 발현 벡터에 의한 감염 후 강제 또는 유도된 발현에 의한 인공적인 것일 수 있다. 표적 생체분자의 발현 유발의 예는 전 트랜스(all-*trans*) 레티노산 및 다양한 합성 레티노이드 또는 어느 레티노산 수용체(RAR) 작용제와 같은 레티노이드에 노출된 세포의 CD38 발현의 상향 조절(upregulation)이다(Drach J et al., *Cancer Res* 54: 1746-52 (1994); Uruno A et al., *J Leukoc Biol* 90: 235-47 (2011)). 다른 예에서, CD20, HER2 및 EGFR 발현은 세포를 이온화 방사선에 노출시키는 것으로 유발될 수 있다(Wattenberg M et al., *Br J Cancer* 110: 1472-80 (2014)). 또한, 안드로겐 박탈에 반응하여 PSMA 발현이 상향조절이 된다(Chang S et al., *Cancer* 88: 407-15 (2000); Meller B et al., *EJNMMI Res* 5: 66 (2015)).

[0740] [719] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 세포-표적화 분자는 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 전달이 표적 세포에 의한 전달된 에피토프-펩타이드의 MHC 클래스 I 제시 및 표적 세포의 면역 세포 매개 사멸을 야기하기 때문에 세포독성이다.

[0741] [720] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 예를 들어 CD8+ 면역 세포 매개 표적 세포 사멸 자극과 같은 간접적인 세포-사멸 메커니즘을 포함하는 응용에 사용될 수 있다. 예를 들어, 높은 면역원성의 알려진 바이러스성 에피토프-펩타이드와 같은 면역-자극 비자기 항원의 표적세포에 의한 제시는 다른 면역 세포들에게 표적 세포를 붕괴하고 유기체 내에서 더 많은 면역 세포들을 표적 세포 부위로 모집하도록 신호를 보낼 수 있다. 특정 조건하에서, MHC 클래스 I 복합체 표적에 의한 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 세포-표면 제시는 면역 체계가 CD8+ CTL-매개 세포분해에 의한 사멸을 위한 제시 세포를 사멸시키도록 자극한다.

[0742] [721] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여, 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 접촉시, 세포-표적화 분자는 예를 들어 표적 세포에 의한 하나 이상의 T-세포 에피토프의 제시를 통하여 및 그 다음의 CTL 모집을 통하는 것과 같이 간접적으로 세포의 사멸을 야기할 수 있다.

[0743] [722] 또한 척삭동물 내에서, 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 표적 세

포에 의한 제시는 국소 영역에 면역 자극의 추가적 기능성을 제공하고 그리고/또는 국소 영역에서 그리고/또는 척삭동물 전체에 걸쳐 체계적으로 특정 악성 세포들에 대한 면역-내성을 손상시킨다.

[0744] [723] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 있어서, 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 접촉했을 때, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성을 통해서 또는 본 명세서에 기술된 세포독성제를 통해서와 같이 직접적으로 세포의 사멸을 일으킬 수 있다. 특정 조건하에서, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 굉장히 신속하게 기능하여 상기 세포-표적화 분자에 의한 MHC 클래스 I 제시 경로로의 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 전달의 어느 기능적 결과를 관찰할 수 없게 하는 촉매 활성적, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소를 포함하기 때문에 세포독성이지만, 청구된 세포-표적화 분자의 범위에 포함되기 위해서는 그러한 세포-표적화 분자가 외인적으로 투여되었을 때 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 세포외 공간으로부터 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로 전달할 수 있어야 한다.

[0745] [724] 또한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 촉매 활성 기반 세포독성을 보이는 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자는 당업자에 의해 통상적인 방법을 사용하여 시가 독소 이펙터 기반 세포독성의 감소 또는 제거를 위해 효소적으로 비활성인 변종으로 조작될 수 있다. 그 결과인 "비활성화된(inactivated)" 세포-표적화 분자는 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템으로 전달하고 이어서 MHC 클래스 I 분자에 의해 전달된 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 표적 세포 표면 상에 제시할 수 있는 그의 능력으로 인하여 여전히 세포독성일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0746] [725] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)은 낮거나 제로의 세포독성을 나타내고 그래서 본 명세서에서 "비세포독성 및/또는 감소된 세포독성"으로 지칭된다. 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮거나 0까지의 세포독성을 나타내고, "비세포독성" 및/또는 "감소된 세포독성 변종"로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 상당한 수준의 시가 독소 기반 세포독성을 보이지 않는데, 여기서 1,000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 50nm 보다 작은 투여량에서 예를 들어 본 명세서에서 기술된 또는 당업자에게 알려진 분석에 의해 측정된 것과 같이 적절한 기준 분자에 비교하여 상당한 수준의 세포 사멸이 없다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 다가 세포-표적화 분자는 포유동물 수혜자의 킬로그램(kg) 당 1내지 100 마이크로그램(㎍)의 용량에서 어떠한 독성도 나타내지 않는다. 감소된 세포독성 변종은 여전히 특정 농도 또는 투여량에서 세포독성일 수 있지만, 예를 들어 특정 상황에서 상당한 수준의 시가 독소 세포 독성을 보이지 못하는 것과 같은 감소된 세포독성을 나타낸다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 예를 들어, 본 명세서에 기술된 예시적인 치환들을 포함하여 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 비활성화하기 위해 당업자에게 알려진 하나 이상의 아미노산 치환의 추가를 통하여와 같이 비세포독성 또는 감소된 세포독성이 될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 비세포독성 및 감소된 세포독성 변종들은 특정 상황에서 이종 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 추가적인 외인성 물질들의 전달을 위하여 더욱 세포독성인 변종들보다 더 적합할 수 있다.

[0747] [726] 면역 체계의 힘은 국소적으로 다양한 면역 반응을 활성화하고 감염된 상태의 모방을 유발시키는 것으로 표적 세포들(예: 종양 세포)을 외인적인 것으로 특이적으로 마킹하기 위해 감염원으로부터의 고도의 면역원성인 외래 에피토프를 사용하는 것과 같이 환자 내에서 구체적으로 악성 세포(예: 종양 세포) 및/또는 악성 조직 유전자 좌(예: 종양)에 대하여 특이적으로 감염-유사 면역 반응을 유발하는 간섭에 의해 치료적 유익을 위해 활용될 수 있다. 대안적으로, 이 접근법은 고도의 면역원성인 네오에피토프(감염성 또는 비감염성 물질로부터 유도된) 또는 종양-특이적 항원, 종양-연관 항원, 및 식물, 곰팡이 등으로부터의 분자와 같이 비감염성 물질로부터 유도된 고도의 면역원성인 비자기 에피토프를 사용할 수 있다. 또한, 에피토프-펩타이드 화물(들)의 선택으로 어느 세포 또는 조직에 대해 면역 체계가 자극되는지를 좌우할 수 있다. 예를 들어, 표적된 세포를 표시하기 위해 내인성, 비자기 종양 항원을 사용하는 것은(예를 들어 Boon T, van der Bruggen P, *J Exp Med* 183: 725-9 (1996); Vonderheide R et al., *Immunity* 10: 673-9 (1999); Van Der Bruggen P et al., *Immunol Rev* 188: 51-64 (2002); Schreurs M et al., *Cancer Immunol Immunother* 54: 703-12 (2005); Adotevi O et al., *Clin Cancer Res* 12: 3158-67 (2006); Valentino M et al., *J Immunol Methods* 373: 111-26 (2011) 참조) 동일하거나 관련된 종양-에피토프를 나타내는 표적되지 않은 세포에 대한 면역 반응을 유발시킬 수 있는 반면, 바이러스 에피토프를 사용하여 감염되지 않은 암 환자에서 표적된 세포를 표시하는 것은 에피토프가 전달되고 면역 반응을 충분한 양으로 그리고 충분한 지속 시간 동안 제시되도록 하는 그러한 세포들로만 제한할 수 있다. 또한 에피토프-펩타이드 화물(들)의 선택에 의해 어떤 유형의 면역 반응이 유발되도록 하는 것도 가능하다. 예를 들어 표적 세포들을 표시하게 위해 내인성 비자기 종양 항원을 사용하는 것은 동일한 또는 관련된 종양-에피토프를

표시하는 비표적된 세포들에 대한 항암 면역 반응을 유도할 수 있는 반면, 감염되지 않은 암환자에서 표적 세포들을 표시하기 위해 바이러스 에피토프를 사용하는 것은 항바이러스 유형 면역 반응을 에피토프가 전달되고 충분한 양으로 그리고 충분한 지속시간 동안 제시되도록 하는 그러한 세포들에만 항바이러스 유형 면역 반응을 제한할 수 있다.

[0748] [727] 본 발명은 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 척삭동물 내에서 표적 세포로 전달하고 면역 반응을 일으키는 것을 포함하는 면역 치료 방법을 제공하는데, 상기 방법은 척삭동물에 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 면역 반응은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포간 면역 세포 반응이다: 사이토카인(들)의 CD8+ 면역 세포 분비, 표적 세포에서 CTL 유발 성장 정지, 표적 세포의 CTL 유발 괴사, 표적 세포의 CTL 유발 세포자멸사, 조직 유전자 좌에서 비특이적 세포 사멸, 분자간 에피토프 확산, 악성 세포 유형에 대한 면역학적 내성 붕괴, 및 악성 세포 유형에 대한 척삭동물의 지속적인 면역 획득(Matsushita H et al., *Cancer Immunol Res* 3: 26-36 (2015)). 이들 면역 반응은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 검출 및/또는 정량화될 수 있다. 예를 들어, CD8+ 면역 세포는 면역 자극성 사이토카인, 예를 들어 IFN-γ, 종양 괴사 인자 알파(TNFα), 대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1β) 및 인터류킨, 예를 들어 IL-17, IL-4, IL-22 및 IL-2를 방출할 수 있다(하기의 실시예 참조; Seder R et al., *Nat Rev Immunol* 8: 247-58 (2008)). IFN-는 MHC 클래스 I 분자 발현을 증가시키고 신생물 세포를 CTL-매개 세포 사멸에 민감화시킬 수 있다(Vlkova V et al., *Oncotarget* 5: 6923-35 (2014)). 염증성 사이토카인은 사이토카인 방출 세포와 관련이 없는 TCR 특이성을 보유하는 방관자 T-세포를 자극할 수 있다(Tough D et al., *Science* 272: 1947-50 (1996)). 활성화된 CTL은 근위 세포의 현재 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체 레퍼토리에 상관없이 에피토프-MHC 클래스 I 복합체 제시 세포에 근접한 세포를 무차별적으로 사멸시킬 수 있다(Wiedemann A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10985-90 (2006)). 따라서, 또 다른 특정 구체예들에서, 면역 반응은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포간 면역 세포 반응이다: 근위 세포가 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 어떤 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드도 표시하지 않고 사멸되는 근위 세포(들)에 물리적으로 결합된 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자의 존재에 무관하게 면역 세포들에 의해 매개되는 근위 세포 사멸.

[0749] [728] 표적 세포 또는 세포가 단지 표적 세포에 근접한지에 관계없이, CTL-용해된 세포에서 비자기 에피토프의 존재는 분자간 에피토프 확산의 메커니즘을 통하여 표적 세포에서 비자기 에피토프의 인식을 포함하여 면역 체계에 의해 외래로 인식되고 표적화될 수 있다(McCluskey J et al., *Immunol Rev* 164: 209-29 (1998); Vanderlugt C et al., *Immunol Rev* 164: 63-72 (1998); Vanderlugt C, Miller S, *Nat Rev Immunol* 2: 85-95 (2002)). 근위 세포들은 예를 들어 암 관련 섬유 모세포, 중간엽 줄기 세포, 종양 관련 내피 세포 및 미성숙 골수-유래 억제 세포와 같은 비신생물(non-neoplastic) 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 암세포는 코딩 서열에서 평균 5개 내지 500개 비동의적 돌연변이(nonsynonymous mutations)를 보유할 수 있다 (Fritsch E et al., *Cancer Immunol Res* 2: 522-9 (2014)). 암 유발(driver) 및 비유발(non-driver) 돌연변이는 모두 세포당 수많은 비자기 에피토프에 상응하는 암세포의 돌연변이 모습의 일부이고, 평균적인 종양은 10개 이상의 비자기 에피토프들을 가질 수 있다(Segal N et al., *Cancer Res* 68: 889-92 (2008)). 예를 들어 종양 단백질 p53의 돌연변이 형태는 비자기 에피토프를 함유할 수 있다(Vigneron N et al., *Cancer Immun* 13: 15 (2013)). 또한 돌연변이된 자기-단백질과 같은 비자기 에피토프는 그들 새로운 에피토프(들)에 특이적인 메모리 세포의 생성을 야기할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 표적된 조직 유전자 좌에서 수지상 세포를 증가시킬 수 있기 때문에, 면역 체계와 세포내 항원의 교차-감작(cross-priming)의 확률은 증가될 수 있다(Chiang C et al., *Expert Opin Biol Ther* 15: 569-82 (2015)). 그래서, 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 세포-표적화 분자 전달 및 그 에피토프의 MHC 클래스 I 제시의 결과로서, 표적 세포 및 비자기 에피토프를 함유하는 다른 근위 세포들은 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프 이외의 비자기 에피토프를 포함하여, 면역 체계에서 거부될 수 있다. 그러한 메커니즘은 예를 들어 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현하지 않는 종양세포에 대한 항종양 면역을 유도할 수 있다.

[0750] [729] 사이토카인 분비 및/또는 T-세포 활성화를 수반하는 면역 반응은 척삭동물 내에서 유전자 좌의 면역-미세환경의 조절을 야기할 수 있다. 본 발명의 방법은 예를 들어 종양 관련 대식세포, T-세포, T 도움 세포, 항원 제시 세포 및 자연 살해 세포와 같은 면역 세포들에 대한 조절 항상성을 변경하기 위해 척삭동물 내의 조직 유전자 좌의 미세 환경을 변경하는 데 사용될 수 있다.

[0751] [730] 특정 구체예들에서, 본 발명의 방법은 척삭동물 대상에서 항종양 세포 면역을 강화시키고 그리고/또는 예를 들어, 기억 T-세포의 발달 및/또는 종양 미세환경에 대한 변경에 의해서와 같이, 척삭동물의 지속성 항종양

면역을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0752] [731] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 제약 조성물의 특정 구체예들은 면역 체계가 더 강력하게 유전자 좌를 감시하고(police) 그리고/또는 예를 들어 아네르기 유발 신호와 같은 면역-억제 신호를 완화하도록 면역계를 자극하기 위해 비자기, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 제시 세포로 척삭동물 내의 유전자 좌를 "시딩"하는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 이 "시딩" 방법의 특정의 또 다른 구체예에서, 유전자 좌는 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위이다. 본 발명의 이 "시딩" 방법의 특정 구체예에서, 비자기, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 이미 제시되지 않은 펩타이드, 표적 세포에 의해 발현되는 어느 단백질 내에도 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포의 단백질체 또는 전사체 내에 존재하지 않는 펩타이드, 시딩될 부위의 세포외 미세환경에 존재하지 않는 펩타이드, 및 표적화될 종양 덩어리 또는 감염 조직 부위에 존재하지 않는 펩타이드.

[0753] [732] 이 "시딩" 방법은 면역 세포에 의한 세포간 인식 및 후속(downstream) 면역 반응의 활성화를 위해 하나 이상의 MHC 클래스 I 제시된 T-세포 에피토프(pMHC I)로 척삭동물 내에서 하나 이상의 표적 세포를 표지하는 기능을 한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포 내재화, 세포 내 라우팅, 및/또는 MHC 클래스 I 에피토프 전달 기능을 이용함으로써, 전달된 CD8+ T-세포 에피토프를 전시하는 표적 세포는 척삭동물의 면역 세포의 면역감시(immunosurveillance) 메커니즘에 의해 인식될 수 있고 그리고 예를 들어 CTL과 같은, CD8+ T-세포에 의한 제시 표적 세포의 세포간 결합을 야기한다. 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 이러한 "시딩" 방법은 예를 들어, 분자간 에피토프 확산 및/또는 인공적으로 전달된 에피토프와 대조적으로 내인성 항원의 제시에 근거한 표적 세포에 대한 면역-내성의 결과로서, 세포-표적화 분자-전달 T-세포 에피토프(들)을 제시하는지에 상관없이 표적 세포의 면역 세포 매개 사멸을 자극할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 이 "시딩" 방법은 미접촉(naive) T-세포에 의해 이물질로 인식되거나 그리고/또는 기억 T-세포에 의해 이미 비-자기(즉 회상 항원)로 인식될 수 있는 에피토프의 검출에 근거하여, 예를 들어 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위와 같은, 시딩된 미세환경 내에서 세포에 대한 적응적 면역 반응을 유도하는 것으로 예방접종 효과(새로운 에피토프(들) 노출) 및/또는 예방접종-추가접종량 효과(에피토프 재노출)를 제공할 수 있다. 이 "시딩" 방법은 또한 척삭동물 내의 세포 집단, 종양 덩어리, 병든 조직 부위, 및/또는 감염된 조직 부위를 표적하기 위해 면역-내성의 붕괴를 유도할 수 있다.

[0754] [733] 척삭동물 내에서 부위 또는 유전자 좌에서 죽어가는 또는 괴사의 종양 세포의 존재는 국소화된 면역 자극 효과를 야기할 수 있다. 예를 들어, 죽어가는 또는 괴사하는 종양 세포들은 예를 들어 고이동성 그룹 단백질 및/또는 ATP와 같은 인자들을 방출할 수 있고, 그것은 다시 면역 세포들의 면역원성 성숙을 자극할 수 있다. 종양 유전자 좌의 시딩은 또한 종양 세포의 원형질막에서 ER 단백질(예를 들어, 칼레티쿨린)의 이소성 발현을 유발하거나 증가시킬 수 있으며, 이는 결국 해당 부위에서 종양 세포의 MHC 클래스 항원 제시 및 식균 작용을 촉진/증가시킬 수 있다.

[0755] [734] 척삭동물 내에 하나 이상의 항원성 및/또는 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프로 유전자 좌를 시딩하는 것을 포함하는 본 발명의 특정 방법들은 국소적으로든 또는 전식적으로든 예를 들어 본 발명의 조성물을 사이토카인, 박테리아 생성물 또는 식물 사포닌과 같은 하나 이상의 면역보조제와 동시 투여하는 것과 같이 특정 항원들에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 면역원성 보조제의 투여와 조합될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 면역 보조제의 다른 예들은 수산화알루미늄, 미네랄 오일, 스쿠알렌, 파라핀 오일 및 티메로살과 같은 알루미늄 염 및 오일을 포함한다.

[0756] [735] 본 발명의 특정 방법은 척삭동물에서 나이브 CD8+ T-세포의 면역원성 교차 제시(cross-presentation) 및/또는 교차-감작을 촉진하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 방법에 대하여, 교차-감작은 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 야기된 표적 세포의 사멸 및/또는 사멸 방식의 결과로서 죽어가는 또는 죽은 표적 세포에서 면역감시 메커니즘에 대한 새포내 항원의 노출이 촉진되도록 일어난다.

[0757] [736] 다수의 이종 CD8+ T-세포 에피토프(화물로서 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 포매된 또는 삽입된 영역으로서)는 본 발명의 단일 세포-표적화 분자에 의해 전달될 수 있기 때문에, 본 발명의 세포-표적화 분자의 단일 구체예는 예를 들어 상이한 HLA 대립 유전자를 갖는 인간에서와 같이 상이한 MHC I 클래스 분자 변종을 갖는 동일한 종의 상이한 개별 척삭동물에서 치료적으로 효과적일 수 있다. 본 발명의 특정 구체예의 이러한 능력은 MHC 클래스 I 분자 다양성 및 다형성에 기초하여 대상의 상이한 하위 집단에서 상이한 치료 효과를 갖는 상이한 CD8+ T- 세포 에피토프-펩타이드의 단일 세포-표적화 분자 내에서의 조합을 허용할 수 있다. 예를 들어, 인간 MHC 클래스 I 분자인 HLA 단백질은 예를 들어 아프리카(사하라 이남 아프리카인), 아메리카 원주

민, 코카서스인(Caucasoid), 몽골인(Mongoloid), 뉴기니인(New Guinean) 및 호주인(Australian), 또는 태평양 섬 주민(Pacific islander)과 같은, 유전적 가계(genetic ancestry)에 근거하여 사람마다 다르다.

[0758] [737] CMV 항원으로부터 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 전달할 수있는 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 집단의 대다수가 CMV 항원에 반응하기 위해 감작된 특정 세트의 CD8+ T-세포를 갖고 평생 무증상 상태로 유지하기 위해 지속적으로 만성 CMV 감염을 억제하고 있기 때문에 특히 효과적일 수 있다. 또한, 노인들은 CMV에 대한 잠재적으로 더 집중된 면역 감시와 같이 그리고 T-세포 항원 수용체 레퍼토리의 조성 및 더욱 나이가 많은 노인들에서의 상대적인 CTL 수준에서 보이는 바와 같이, CMV에 관한 적응 면역 체계에서의 연령 관련 변화로 인해 CMV CD8+ T-세포 에피토프에 훨씬 빠르고 강력하게 반응할 수 있다(Koch S et al., *Ann N Y Acad Sci* 1114: 23-35 (2007); Vescovini R et al., *J Immunol* 184: 3242-9 (2010); Cicin-Sain L et al., *J Immunol* 187: 1722-32 (2011); Fulop T et al., *Front Immunol* 4: 271 (2013); Pawelec G, *Exp Gerontol* 54: 1-5 (2014)).

[0759] C. 세포-유형들 사이의 선택적 세포독성

[0760] [738] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 비표적 방관자 세포의 존재하에서 특정 표적 세포의 선택적 사멸에 용도가 있다. 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 표적 세포의 MHC 클래스 I 경로에 대한 전달을 표적하는 것으로, 이어지는 전달된 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 제시 및 에피토프-제시 표적 세포의 CTL-매개 세포분해의 TCR 특이적 조절은 비표적된 세포의 존재하에서 선택된 세포-유형의 우선적 사멸에 제한될 수 있다. 또한, 다양한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 강력한 세포 독성 활성에 의한 표적 세포의 사멸은 면역원성 T-세포 에피토프 화물 및 세포독성 독소 이펙터 폴리펩타이드의 동시 전달로 표적 세포를 우선적으로 사멸시키는 것으로 제한될 수 있다.

[0761] [739] 특정 구체예들에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-유형의 혼합물에 투여했을 때, 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포-유형에 비교하여, 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 그러한 세포들을 선택적으로 죽일 수 있다.

[0762] [740] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-유형의 혼합물에 투여했을 때, 세포독성 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포-유형에 비교하여, 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 그러한 세포들을 선택적으로 죽일 수 있다. 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자는 2 이상의 상이한 세포-유형들의 혼합물 내에서 특정 세포-유형의 사멸을 선택적으로 또는 우선적으로 일으킬 수 있다. 이것은 표적 생체분자를 발현하지 않는 "방관자" 세포-유형보다 3배의 세포독성 효과와 같이 높은 우선성을 가지고 특정 세포-유형들에 대한 세포독성 활성을 표적할 수 있게 한다. 대안적으로, 결합 영역의 표적 생체분자의 발현은 만일 표적 생체분자가 충분히 낮은 양으로 발현되거나 그리고/또는 표적되지 않은 세포-유형과 함께 낮은 양으로 물리적으로 결합되었다면 하나의 세포-유형에 대해 비배타적일 수 있다. 이것은 상당한 양의 표적 생체분자를 발현하지 않거나, 또는 상당한 양의 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 "방관자" 세포-유형보다 3배의 세포독성 효과와 같이 높은 우선성을 가지고 특정 세포-유형들의 표적된 세포 사멸을 가능하게 한다.

[0763] [741] 또 다른 특정 구체예들에서, 세포독성 세포-표적화 분자의 2개의 상이한 세포-유형의 집단에 투여했을 때, 세포독성 세포-표적화 분자는 반 최고치 억제 농도(CD_{50})에 의해 정의된 것과 같이, 동일한 세포독성 세포-표적화 분자의 그 구성원들이 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현하지 않는 세포의 집단에 대한 CD_{50} 투여량의 적어도 3배 낮은 투여량에서 그 구성원들이 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현하는 표적 세포의 집단에 세포 사멸을 야기할 수 있다.

[0764] [742] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포-유형의 집단에 대한 세포독성 활성은 결합 영역의 어느 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포-유형의 집단에 대한 세포독성 활성보다 적어도 3배 더 높다. 본 발명에 따르면, 선택적 세포독성은 비율(a/b)로 정량화될 수 있고, (a)는 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 특정 세포-유형의 세포 집단에 대한 세포독성이며, (b)는 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포-유형의 세포의 집단에 대한 세포독성이다. 특정 구체예들에 대하여, 세포독성 비율은 적어도 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포-유형의 세포의 집단에 비교하여 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포-유형의 세포의 집단에 대해 3배, 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 1000배 더 높다.

[0765] [743] 특정 구체예들에 대하여, 본 발명의 우선적 세포-사멸 기능 또는 선택적 세포독성은 본 발명의 세포-표적

화 분자에 존재하는 본 발명의 추가적인 외인성 물질(예: 세포독성 물질) 및/또는 이종 CD8+ T-세포 에피토프에 기인한 것이며, 반드시 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 촉매 활성의 결과일 필요는 없다.

[0766] [744] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들에 대하여 세포-표적화 분자의 척삭동물에 대한 투여시 세포-표적화 분자는 표적 세포의 인근에 있는 그리고/또는 공통적인 악성 조건을 공유하는 것으로 표적 세포와 관련된 비표적 세포의 사멸을 야기할 수 있다는 것에 주의해야 한다. 척삭동물 내의 표적 세포에 의한 특정 T-세포 에피토프의 제시는 표적 세포들의 CTL-매개 사멸은 물론 전달된 에피토프를 제시하지 않지만 에피토프-제시 세포들의 인근에 있는 다른 세포들의 사멸을 야기할 수 있다. 또한, 척삭동물 내에서 표적된 종양세포들에 의한 특정 T-세포 에피토프의 제시는 분자간 에피토프 확산, 자극적 조건에 대한 종양 미세환경의 재프로그래밍, 아네르기(anergy)로부터의 기존 면역 세포의 방출 또는 표적 세포 또는 그들을 포함하는 손상된 조직에 대한 탈감각화(de-sensitization)의 제거, 및 비자기 종양 항원에 대한 대상자의 면역 체계의 내성의 생리학적 상태의 극복 등을 야기할 수 있다(아래, Section X. Methods for Using a Cell-Targeting Molecule 등).

[0767] [745] 본 발명의 세포-표적화 분자를 척삭동물에 투여하는 것은 예를 들어 특정-에피토프 제한 CTL을 표적 세포 유형 및/또는 에피토프를 제시하는 다른 세포 유형들을 사멸하기 위하여 표적화하는 형태에서처럼 면역 체계 작용/자극을 통하여 특정 세포-유형들을 "청소(clear)"하기 위하여 체내에서 사용될 수 있는데, 여기서 에피토프는 세포-표적화 분자에 의해 전달되거나 또는 투여 전에 이미 존재한다.

[0768] D. 추가적인 외인성 물질의 표적 세포 내부로의 전달

[0769] [746] 직접적인 세포 사멸에 추가하여, 본 발명의 세포-표적화 분자는 선택적으로 추가적인 외인성 물질을 표적 세포의 내부로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 추가적인 외인성 물질의 전달은 예를 들어 세포독성, 세포 증식 억제, 면역 체계 자극, 면역 세포 표적화, 정보 수집 및/또는 진단 기능을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 세포 독성, 세포-표적화 분자의 비세포독성 변종, 또는 선택적으로 독성 변종은 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포의 내부에 추가적인 외인성 물질을 전달 및/또는 표지하기 위해 사용될 수있다. 적어도 하나의 세포 표면에 대해 표적 생체분자를 발현하는 다양한 유형의 세포 및/또는 세포 집단이 외인성 물질을 수용하기 위한 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 표적될 수 있다.

[0770] [747] 그 비독성 형태를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는 그 결합 영역에 의해 인식된 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포로 들어갈 수 있기 때문에, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예들은 추가적인 외인성 물질을 표적된 세포-유형의 내부로 전달하는 데 사용될 수 있다. 어떤 의미에서, 본 발명의 전체 세포-표적화 분자는 세포에 들어갈 외인성 물질이므로 "추가적인" 외인성 물질은 핵심 세포-표적화 분자 자체 이외에만 연결된 이종성 물질이다. 특정한 상황에서 CTL-매개 세포 사멸을 자극하지 않는 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드(들)을 포함하는 본 발명의 무독성 세포-표적화 분자들은 여전히 MHC 클래스 I 제시에 대해 세포-사멸을 야기하지 않지만 예를 들어 개별 MHC 클래스 I 변종 발현에서의 면역 체계 기능 및 특정 세포에서의 MHC 클래스 I 시스템의 작동성에 관한 정보 수집을 허용하는 "양성(benign)" CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 전달하는데 유용하다.

[0771] [748] 본 명세서에서 사용된 "추가적인 외인성 물질"은 종종 일반적으로 천연 표적 세포 내에 존재하지 않거나 그리고/또는 바람직하지 않은 낮은 수준으로 존재하는 하나 이상의 분자를 지칭하며, 여기서 본 발명의 단백질은 그러한 물질을 세포의 내부로 특이적으로 수송하는 데 사용될 수 있다. 추가적인 외인성 물질의 비제한적 예는 세포독성제, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 검출촉진제 및 소분자 화학요법제이다.

[0772] [749] 추가적인 외인성 물질의 전달을 위한 본 발명의 단백질의 특정 구체예들에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 소분자 화학요법제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제와 같은 세포독성제이다. 세포독성제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아지리딘, 시스플라틴, 테트라진, 프로카바진, 헥사메틸멜라민, 빈카 알칼로이드, 탁산(taxanes), 캠토테신(camptothecins), 에토포시드, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 아클라루비신, 안트라사이클린(anthracycline), 악티노마이신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 돌라스타틴, 메이탄신(maytansines), 도세탁셀, 아드리아마이신, 칼리키아마이신(calicheamicin), 아리스타틴(auristatins), 피롤로벤조다이아제핀(pyrrolobenzodiazepine), 카보플라틴, 5-불소유라실(5-FU), 카페시타빈(capecitabine), 미토마이신 C, 파클리탁셀, 1,3-Bis(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아(BCNU), 리팜피신, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 및 젬시타빈.

[0773] [750] 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은 효소를 포함하는 단백질 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정

의 다른 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 소형 억제 RNA(siRNA) 또는 마이크로RNA(miRNA)로서 기능을 하는 리보핵산과 같은 핵산이다. 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 박테리아 단백질, 바이러스 단백질, 암에서 돌연변이된 단백질, 암에서 비정상적으로 발현된 단백질, 또는 T-세포 상보적 결정 영역으로부터 유도된 항원과 같은, 항원이다. 예를 들어, 외인성 물질은 박테리아에 의해 감염된 항원-제시 세포의 특징인 항원과 같은 항원, 및 외인성 항원으로서 기능할 수 있는 T-세포 상보성 결정 영역을 포함한다. 외인성 물질의 추가적인 예는 효소와 같은 항원성 펩타이드보다 더 큰 폴리펩타이드 및 단백질을 포함한다.

[0774] [751] 특정 구체예들에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 BCL-2, 카스파제(예를 들어, 카스파제-3 또는 카스파제-6의 단편), 시토크롬, 그랜자임 B, 세포자멸유발인자(AIF), BAX, tBid(절단된 Bid) 및 세포자멸유발(proapoptotic) 단편 또는 그의 유도체와 같은, 세포자멸유발 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질을 포함한다(Ellerby H et al., *Nat Med* 5: 1032-8 (1999); Mai J et al., *Cancer Res* 61: 7709-12 (2001); Jia L et al., *Cancer Res* 63: 3257-62 (2003); Liu Y et al., *Mol Cancer Ther* 2: 1341-50 (2003); Perea S et al., *Cancer Res* 64: 7127-9 (2004); Xu Y et al., *J Immunol* 173: 61-7 (2004); Dalken B et al., *Cell Death Differ* 13: 576-85 (2006); Wang T et al., *Cancer Res* 67: 11830-9 (2007); Kwon M et al., *Mol Cancer Ther* 7: 1514-22 (2008); Shan L et al., *Cancer Biol Ther* 11: 1717-22 (2008); Qiu X et al., *Mol Cancer Ther* 7: 1890-9 (2008); Wang F et al., *Clin Cancer Res* 16: 2284-94 (2010); Kim J et al., *J Virol* 85: 1507-16 (2011)).

[0775] [752] 특정의 감소된 활성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 표적 세포의 특정 세포 내 위치 또는 세포내 구획으로 추가적인 외인성 물질을 전달하는데 특히 유용할 수 있다.

[0776] E. 진단 기능을 위한 정보 수집

[0777] [753] 본 발명의 세포-표적화 분자는 정보 수집 기능을 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 세포 표면에서 MHC 클래스 I 분자와 복합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드(본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달됨)를 인식하는 pMHC I에 특이적인 항체를 사용하여 특정한 pMHC I 제시 세포의 영상화에 사용될 수 있다. 그에 더하여, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 특정한 세포, 세포-유형, 및/또는 세포 집단의 시험관 내 및/또는 체내 검출에 사용된다. 특정 구체예에서, 본 명세서에 기술된 세포-표적화 분자는 진단 및 치료 모두, 또는 진단만을 위해 사용된다.

[0778] [754] 당업계에 공지된 검출 촉진제를 본 발명의 다양한 세포-표적화 분자에 결합시키는 능력은 암, 종양, 성장 이상, 면역, 및/또는 감염된 세포의 검출을 위한 유용한 조성물을 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 이러한 진단적 구체예는 당업계에 공지된 다양한 영상 기법 및 분석법을 통한 정보 수집에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 구체예는 환자 또는 생체 조직 검사 샘플에 있어서 개별 암세포, 면역 세포, 또는 감염된 세포의 세포내 세포소기관(예를 들어, 세포내이입, 골지체, 소포체, 및 시토졸 구획)의 영상화를 통한 정보 수집용으로 사용될 수 있다.

[0779] [755] 다양한 유형의 정보는 진단 용도 또는 다른 용도에 상관없이 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 구체예를 사용하여 수집될 수 있다. 이 정보는 예를 들어, 신생세포 아형 진단, 특정의 세포-유형에서 MHC 클래스 I 경로 및/또는 TAP 시스템 결정, 시간 경과에 따른 특정의 세포-유형에서 MHC 클래스 I 경로 및/또는 TAP 시스템의 변화 결정, 환자 질환의 치료 민감도 결정, 시간 경과에 따른 항-신생물 치료의 진행 분석, 시간 경과에 따른 면역조절 치료의 진행 분석, 시간 경과에 따른 항균 치료의 진행 분석, 이식 물질에서 원하지 않는 세포 유형의 존재의 평가, 및/또는 종양 덩어리의 외과 절제 후 남은 종양 세포의 존재의 평가에 유용할 수 있다.

[0780] [756] 예를 들어, 환자의 하위 집단은 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 변종을 사용하여 수집된 정보를 사용하여 확인될 수 있고, 그런 다음 개별 환자는 그러한 진단적 구체예를 사용하여 밝혀진 그의 독특한 특성(들)에 기초하여 하위집단으로 더 분류될 수 있다. 예를 들어, 특정 의약품 또는 치료법의 효과는 환자 하위집단을 정의하는데에 사용되는 기준이 될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정한 세포독성, 세포-표적화 분자의 무독성 진단적 변종은 어느 환자가 본 발명의 동일한 세포-표적화 분자의 세포독성 변종에 긍정적으로 반응할 것으로 예측되는 환자의 한 집단 또는 하위집단에 속하는지를 구별하는데에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자의 무독성 변종을 포함하는, 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 환자 식별, 환자 계층화, 및 진단을 위한 연관된 방법은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

[0781] IV. 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질 구성요소들의 폴리펩타이드 서열에서의 변이

[0782] [757] 당업자는 예를 들어 그들의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포에 대한 외인적 투여

후 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달하는데 있어서 세포-표적화 분자의 일반적인 구조와 기능을 유지함에 의해서와 같이 그들의 생물학적 활성을 감소시키지 않으면서 위에 기술된 본 발명의 세포-표적화 분자, 및 전자의 어느 것을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 대한 변형이 만들어질 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 일부 변형은 발현을 촉진하고, 정제를 촉진하고, 약동학적 특성을 개선하고 및/또는 면역원성을 향상시킬 것이다. 그러한 변형은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 개시 부위를 제공하기 위해 아미노 말단에 첨가된 메티오닌, 편리하게 위치한 제한 부위 또는 종결 코돈을 생성하기 위해 어느 한 말단에 배치된 추가 아미노산, 및 편리한 검출 및/또는 정제를 제공하기 위해 어느 한 말단에 융합된 생화학적 친화성 태그를 포함한다. 폴리펩타이드의 면역원성을 향상시키기 위한 일반적인 변형은 폴리펩타이드의 생산 후 출발 메티오닌 잔기를 제거하는 것이며, 그것은 박테리아 숙주 시스템에서 생산되는 동안 포르밀화될 수 있는데, 예를 들어 N-포르밀메티오닌(fMet)의 존재가 척삭동물에서 원하지 않는 면역 반응을 유도할 수 있기 때문이다.

[0783] [758] 본 발명의 세포-표적화 분자의 구체예들의 특정한 변형들에서, 결합 영역의 특정한 세포-표적화 기능성은 표적 생체분자 결합의 특이성 및 선택성이 실질적으로 보존되도록 유지되어야 한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 구체예들의 특정한 변형에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 특정 생물학적 활성은 예를 들어 세포 내재화 유도, 특정 하위세포 구획(MHC 클래스 I 경로 내로 들어갈 수 있는 구획과 같이)으로의 세포내 라우팅, 및/또는 외인성 물질(들)을 표적 세포들의 특정한 하위세포 구획으로 전달하는 능력과 같이 보존될 필요가 있다.

[0784] [759] 생화학적 태그 또는 다른 모이어티들을 위한 서열과 같은 추가적인 아미노산 잔기를 아미노 및/또는 카르복시 말단에 포함시키는 것도 본 명세서에서 고려된다. 추가 아미노산 잔기는 예를 들어 클로닝, 발현, 번역 후 변형, 합성, 정제, 검출, 및 투여를 촉진하는 것을 포함하는 다양한 목적으로 사용될 수 있다. 생화학적 태그 및 모이어티의 비-제한적인 예시는 키틴 결합 단백질 도메인, 엔테로펩티다아제 절단 부위, 인자 Xa 절단 부위, FIAsH 태그, FLAG 태그, 녹색 형광 단백질(GFP), 글루타티온-S-전이효소 모이어티, HA 태그, 말토오스 결합 단백질 도메인, myc 태그, 폴리히스티딘 태그, ReAsH 태그, strep-태그, strep-태그 II, TEV 프로테아제 부위, 티오레독신 도메인, 트롬빈 절단 부위, 및 V5 에피토프 태그이다.

[0785] [760] 상기의 특정 구체예에서, 표적 세포에 외인적 투여 후, 전달된 CD8+ T-세포 에피토프의 전달 및/또는 세포-표면 MHC 클래스 I 제시가 당업자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 검출 가능하도록 세포-표적화 분자가 그의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 시스템에 전달하는 능력을 유지하는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소의 단백질 서열은 단백질 또는 폴리펩타이드 성분(들)에 도입된 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해 달라진다.

[0786] [761] 본 명세서에 사용된 용어 "보존적 치환"은 하나 이상의 아미노산이 생물학적으로 유사한 또 다른 아미노산 잔기로 대체된 것을 나타낸다. 예시는, 예를 들어 소형 아미노산, 산성 아미노산, 극성 아미노산, 염기성 아미노산, 소수성 아미노산, 및 방향족 아미노산(예를 들어, 하기의 표 B 참조)과 같은, 유사한 특성을 갖는 아미노산 잔기의 치환을 포함한다. 내인성, 포유류 펩타이드 및 단백질에 통상적으로 발견되지 않는 잔기를 갖는 보존성 치환의 예시는 아르기닌 또는 리신 잔기로부터, 예를 들어, 오르니틴, 카나바닌, 아미노에틸시스테인, 또는 다른 염기성 아미노산으로의 보존성 치환이다. 예를 들어, Bowie J et al., Science 247: 1306-10 (1990)을 참조하면, 펩타이드 및 단백질에서의 표현형적으로 잠재적인(phenotypically silent) 치환에 관한 추가 정보를 얻을 수 있다.

[0787] [표 B]

[0788]

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
A	D	H	C	F	N	A	C	F	A	C	A	A	D
G	E	K	I	W	Q	G	M	H	C	D	C	C	E
P	Q	R	L	Y	S	I	P	W	F	E	D	D	G
S	N		M		T	L		Y	G	H	G	E	K
T			V			V			H	K	N	G	P
									I	N	P	H	Q
									L	Q	S	K	R
									M	R	T	N	S
									R	S	V	Q	T
									T	T		R	
									V			S	
									W			P	
									Y			T	

[0789] 표 B. 보존성 아미노산 치환의 예시

[0790] [762] 표 B의 보존성 치환 체계에서, 아미노산의 대표적인 보존성 치환은 물리화학적 특성-I: 중성, 친수성; II: 산성 및 아미드; III: 염기성; IV: 소수성; V: 방향족, 부피가 큰(bulky) 아미노산, VI 친수성 비전하성, VII 지방족 비전하성, VIII 비-극성 비전하성, IX 사이클로알케닐-연관, X 소수성, XI 극성, XII 소형, XIII 회전-허용(turn-permitting), 및 XIV 유연성(flexible)에 의해 그룹화된다. 예를 들어, 보존성 아미노산 치환은 다음을 포함한다: 1) S는 C를 치환할 수 있고; 2) M 또는 L은 F를 치환할 수 있고; 3) Y는 M을 치환할 수 있고; 4) Q 또는 E는 K를 치환할 수 있고; 5) N 또는 Q는 H를 치환할 수 있고; 그리고 6) H는 N을 치환할 수 있다.

[0791] [763] 특정 구체예에서, 다음을 포함하는 세포-표적화 분자가 그의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자(예를 들어 세포-표적화 융합 단백질)는 본 명세에 열거된 폴리펩타이드 서열과 비교하여 최대, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 아미노산 잔기 치환을 갖는 본 발명의 폴리펩타이드 영역의 기능적 단편 또는 변종을 포함할 수 있다. 변화된 세포독성, 변화된 세포증식억제 효과, 변화된 면역원성, 및/또는 변화된 혈청 반감기와 같은, 원하는 특성을 달성하기 위해, 예를 들어 결합 영역 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역 내에서, 하나 이상의 아미노산을 변경시키거나 또는 하나 이상의 아미노산을 결실 또는 삽입하는 것으로 본 발명의 본 발명의 세포-표적화 단백질의 폴리펩타이드 구성요소를 변화시킨 것으로 야기된 본 발명의 세포-표적화 분자의 변종은 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 폴리펩타이드 성분은 신호 서열이 있거나 없는 것일 수 있다.

[0792] [764] 따라서, 특정 구체예에서, 결합 영역이 세포-표적화 분자의 성분으로서, 예를 들어 표적 생체분자에 대해 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터의 K_D를 보이는 것과 같이, 타당한 양의 세포외 표적 생체분자 결합 특이성 및 친화성을 보이는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 당업계에 공지된 컴퓨터 상동성 프로그램에 의해 정렬이 수행된 정렬된 서열과 비교하여 본 명세서에서 언급되거나 또는 달리 이미 공지된 결합 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.7%의 전체 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열만 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다.

[0793] [765] 특정 구체예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 세포-표적화 분자의 구성요소로서 적어도 하나의 표적 세포-유형의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 세포내 전달과 관련된 시가 독소 이펙터 기능(들)의 필요한 수준을 보이는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역은 당업계에 공지된 컴퓨터 상동성 프로그램에 의해 정렬이 수행된 정렬된 서열과 비교하여, 예를 들어 시가 독소 A 서브유닛, SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나와 같은 자연적으로 발생하는 독소에 대해 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.7%의 전체 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열들을 포함하거나 필수적으로 이것들로만 이루어진다.

[0794] [766] 특정 구체예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 세포-표적화 분자의 성분으로서 적어도 하나의 표적 세포-유형의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 세포

내 전달과 관련된 시가 독소 이펙터 기능(들)의 필요한 수준을 보이는 한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 효소 활성 및/또는 세포독성을 변화시키도록 변경될 수 있다. 이러한 변화는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 또는 변경된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 구성요소인 세포-표적화 분자의 세포독성의 변화를 야기할 수도 있고 하지 않을 수도 있다. 시가 독소 효소 활성 및 세포독성은 모두 돌연변이 또는 절단에 의해 변경, 감소, 또는 제거될 수 있다. 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드가 세포-표적화 분자의 성분으로서 적어도 하나의 표적 세포-유형의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 세포내 전달과 관련된 시가 독소 이펙터 기능(들)의 필요한 수준을 보이는 한, 가능한 변경은 절단, 결실, 역전, 삽입, 재배열, 및 치환으로 이루어진 군으로부터 선택된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 대한 돌연변이를 포함한다.

[0795] [767] 시가 독소군의 구성원의 A 서브유닛의 세포독성은 돌연변이 또는 절단에 의해 변경, 감소, 또는 제거될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 촉매 활성에 관계없이 세포-표적화 분자의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 적어도 하나의 표적 세포-유형의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달하는 능력을 각 세포-표적화 분자에 제공하는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 영역을 각각 포함한다. 하기의 실시예에 나타낸 바와 같이, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 촉매 활성 및 세포독성은 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 표적 세포-유형의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달하는 능력을 가진 본 발명의 세포-표적화 분자를 제공하는데에 필요한 다른 시가 독소 이펙터 기능으로부터 분리될 수 있다. 그러므로 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는, 예를 들어 효소 활성과 관련된 하나 이상의 주요 잔기에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 돌연변이의 존재에 의한 것과 같은, 감소된 또는 파괴된 시가 독소 세포독성을 보이도록 조작된다. 이는 세포독성의 시가 독소 기능을 통해 표적 세포를 직접적으로 사멸시키지 않는 본 발명의 세포-표적화 분자를 제공한다. 세포독성 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역이 결여된, 그러한 본 발명의 세포-표적화 분자는 1) 표적 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위한 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 전달을 통한 세포-사멸, 2) 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 전달한 결과로서 표적 세포에 대한 바람직한, 세포간 면역 세포 반응(들)의 자극, 및/또는 3) 표적 세포가 다음을 실행하는데에 요구되는 기제(machinery)에 결함이 없을 때, 특정의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 분자 복합체로 표적 세포를 표지하는 것을 유발하는데에 유용하다.

[0796] [768] 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛의 촉매 및/또는 세포독성 활성은 돌연변이 또는 절단에 의해 감소되거나 제거될 수 있다. 시가 독소 A 서브유닛의 효소 활성 및/또는 세포독성에 가장 중요한 잔기는 다음의 잔기-위치로 매핑되었다: 아스파라긴-75, 타이로신-77, 글루탐산-167, 아르기닌-170, 아르기닌-176, 및 트립토판-203(Di R et al., *Toxicon 57*: 525-39(2011)). 특히 글루탐산-E167에서-라이신 및 아르기닌-176에서-라이신 돌연변이를 포함하는 Stx2A의 이중-돌연변이 구성체는 완전히 비활성화된 반면, Stx1 및 Stx2의 많은 단일 돌연변이는 세포독성에서의 10배 감소를 보였다. 티로신-77, 글루탐산-167, 아르기닌-170, 티로신-114, 및 트립토판-203으로 표지된 위치는 Stx, Stx1, 및 Stx2의 촉매 활성에 중요한 것으로 나타났다(Hovde C et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 2568-72 (1988); Deresiewicz R et al., *Biochemistry* 31: 3272-80 (1992); Deresiewicz R et al., *Mol Gen Genet* 241: 467-73 (1993); Ohmura M et al., *Microb Pathog* 15: 169-76 (1993); Cao C et al., *Microbiol Immunol* 38: 441-7 (1994); Suhan M, Hovde C,, *Infect Immun* 66: 5252-9 (1998)). 글루탐산-167 및 아르기닌-170 모두를 돌연변이시키는 것은 무세포 리보솜 비활성화 분석법에서 Slt-1 A1의 효소 활성을 제거하였다(LaPointe P et al., *J Biol Chem* 280: 23310-18 (2005)). 소포체에서 Slt-1 A1의 신규(*de novo*) 발현을 사용하는 다른 접근법에서, 글루탐산-167 및 아르기닌-170 모두를 돌연변이시키는 것은 그 발현 수준에서 Slt-1 A1 단편 세포독성을 제거하였다(LaPointe P et al., *J Biol Chem* 280: 23310-18 (2005)).

[0797] [769] 또한, Stx1A를 1-239 또는 1-240으로 절단하는 것은 그의 세포독성을 감소시켰고, 유사하게, Stx2A를 보존된 소수성 잔기로 절단하는 것은 그의 세포독성을 감소시켰다. 시가 독소 A 서브유닛에서 진핵생물 리보솜 및/또는 진핵세포 리보솜 억제를 결합시키는데 가장 중요한 잔기는 아르기닌-172, 아르기닌-176, 아르기닌-179, 아르기닌-188, 티로신-189, 발린-191, 및 류신-233 등과 같은 잔기-위치로 매핑되었다(McCluskey A et al., *PLoS One* 7: e31191 (2012)).

[0798] [770] 본 발명의 특정 구체예들에서, 시가 독소 A 서브유닛(예: SEQ ID NO: 1-18의 어느 하나)으로부터 유도된 또는 그것으로부터 유도된 성분을 포함하는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드는, 예를 들어 하나 이상의 다음과 같은 아미노산 잔기 치환(들)과 같은, 야생형 시가 독소, 폴리펩타이드 서열로부터의 변경을 포함한다: 위치 75의 아스파라긴, 위치 77의 티로신, 위치 114의 티로신, 위치 167의 글루탐산, 위치 170의 아르기닌, 위치 176

의 아르기닌, 및/또는 위치 203의 트립토판. 그러한 치환의 예시는, 위치 75의 아스파라긴을 알라닌으로, 위치 77의 티로신을 세린으로, 위치 114의 티로신을 알라닌으로의 치환, 위치 167의 글루탐산를 아스파르트산으로의 치환, 위치 170의 아르기닌을 알라닌으로의 치환, 위치 176의 아르기닌을 리신으로의 치환, 및/또는 위치 203의 트립토판을 알라닌으로의 치환과 같은 것으로, 선행 기술에 근거하여 숙련자에게 공지되어 있다. 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 효소 활성 및/또는 세포독성을 증가시키거나 또는 감소시키는 기타 돌연변이는 본 발명의 범위 내에 있고 그리고 본 명세서에 개시된 공지된 기술 및 분석법을 사용하여 확인될 수 있다.

[0799] [771] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 단백질성 구성요소는, 예를 들어 인산화, 아세틸화, 글리코실화, 아미드화, 히드록실화, 및/또는 메틸화와 같은, 하나 이상의 번역 후 변형을 포함한다(예를 들어, Nagata K et al., *Bioinformatics* 30: 1681-9(2014) 참조).

[0800] [772] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자가 그의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는 한, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역의 효소 활성을 증가시키기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기가 돌연변이, 삽입, 또는 결실될 수 있다. 예를 들어, Stx1A의 잔기-위치 알라닌-231을 글루탐산으로 돌연변이시키는 것은 시험관 내에서 그의 효소 활성을 증가시켰다(Suhan M, Hovde C, *Infect Immun* 66: 5252-9 (1998)).

[0801] [773] 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 명세서에 기술된 것과 같은 작용제를 포함하여, 당업계에 공지된 치료제 및/또는 진단제를 포함할 수 있는, 하나 이상의 추가의 작용제에 선택적으로 결합될 수 있다.

[0802] V. 본 발명의 세포-표적화 분자의 생산, 제조, 및 정제

[0803] [774] 본 발명의 세포-표적화 분자는 숙련자에게 공지된 생화학 공학 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 단백질 구성요소는 표준 합성 방법, 재조합 발현 시스템의 사용, 또는 그 외의 어느 적합한 방법으로도 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자, 및 그의 단백질 구성요소는 다수의 방법으로 합성될 수 있고, 이는 예를 들어 다음을 포함하는 방법을 포함한다: (1) 단계적 또는 단편 조립법(fragment assembly)으로 표준 고상 또는 액상 방법론을 사용하여 폴리펩타이드 또는 단백질의 폴리펩타이드 구성요소를 합성하고, 그리고 최종 폴리펩타이드 또는 단백질 화합물 생성물을 분리 및 정제하는 단계; (2) 숙주 세포에서 본 발명의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 구성요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 발현시키고 그리고 숙주 세포 또는 숙주 세포 배양물로부터 발현 생성물을 회수하는 단계; 또는 (3) 본 발명의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 구성요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 무세포, 시험관 내 발현, 및 발현 생성물을 회수하는 단계; 또는 펩타이드 구성요소의 단편을 얻고, 이어서 펩타이드 구성요소를 얻기 위해 단편들을 결합(예를 들어 결찰(ligating))하고, 그리고 펩타이드 구성요소를 회수하기 위한 (1), (2) 또는 (3)의 아무 조합. 예를 들어, 폴리펩타이드 및/또는 펩타이드 구성요소는, 예를 들어 N,N'-디시클로헥시카르보디이미드(N,N'-dicyclohexycarbodiimide) 및 N-에틸-5-페닐-이속사졸륨-3'-설포네이트(N-ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonate)(우드워드 시약 K)와 같은, 커플링제(coupling reagent)를 사용하여 폴리펩타이드 및/또는 펩타이드 성분을 함께 결찰될 수 있다.

[0804] [775] 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소를 고상 또는 액상 펩타이드 합성에 의해 합성하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그의 구성요소는 표준 합성 방법에 의해 적합하게 제조될 수 있다. 따라서, 펩타이드는 예를 들어 표준 고상 또는 액상 방법론에 의해 펩타이드를 단계적으로 또는 단편 어셈블리에 의해, 합성하는 단계, 및 최종 펩타이드 생성물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 방법에 의해 합성될 수 있다. 이러한 맥락에서, WO 1998/11125 또는, 특히 Fields G et al., *Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis*(Synthetic Peptides, Grant G, ed., Oxford University Press, U.K., 2nd ed., 2002) 및 그의 합성 예를 참조한다.

[0805] [776] 융합 단백질인 본 발명의 세포-표적화 분자는 당업계에 공지된 재조합 기술을 사용하여 제조(생산 및 정제)될 수 있다. 일반적으로, 인코딩 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세포를 배양하고 세포 배양물로부터 단백질을 회수하는 것으로 단백질을 제조하는 방법은 예를 들어, Sambrook J et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*(Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, U.S., 1989); Dieffenbach C et al., *PCR Primer: A Laboratory Manual*(Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y., U.S., 1995)에 기술되어 있다. 본 발명의 세포-표적화 단백질 또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소를 생산하기 위해 어느 적합한 숙주 세포라도 사용될 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 단백질 구성요소의 발현을 유도하는 하나 이상의 발현 벡터로 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염, 형질전환, 형질도입 또는 감염된 세포일 수 있다. 그에 더하여, 본 발명의 세포-표적화 분자는 변화된

세포독성, 변화된 세포증식억제 효과, 및/또는 변화된 혈청 반감기와 같은, 원하는 특성을 달성하기 위해 하나 이상의 아미노산의 변경 또는 결실 또는 삽입을 야기하는, 본 발명의 세포-표적화 단백질 또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 변형으로 생산될 수 있다.

[0806] [777] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생산하도록 선택될 수 있는 다양한 발현 시스템이 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 단백질의 발현을 위한 숙주 유기체는 대장균 및 청국균(*B. subtilis*)과 같은 원핵생물, 효모균 및 사상균과 같은 진핵 세포(*S. cerevisiae, P. pastoris, A. awamori*, 및 *K. lactis*와 같은), 조류(*C. reinhardtii*와 같은), 곤충 세포주, 포유류 세포(CHO 세포와 같은), 식물 세포주, 및 형질전환 식물(*A. thaliana* 및 *N. benthamiana*와 같은)과 같은 진핵 유기체와 같은 것들을 포함한다.

[0807] [778] 따라서, 본 발명은 상기에 언급된 방법에 따라 본 발명의 세포-표적화 분자를 생산하는 방법 및 (i) 본 발명의 분자 또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 일부 또는 전부를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드, (ii) 적합한 숙주 세포 또는 무세포 발현 시스템에 도입되었을 때 본 발명의 분자 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소의 일부 또는 전부를 인코딩할 수 있는 적어도 하나의 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터, 및/또는 (iii) 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 사용하는 방법 또한 제공한다.

[0808] [779] 단백질이 숙주 세포 또는 무세포 시스템에서 재조합 기술을 사용하여 발현되는 경우, 고순도이거나 실질적으로 균질한 제제를 얻기 위해, 숙주 세포 인자와 같은 다른 구성요소로부터 원하는 단백질을 분리(또는 정제)하는 것이 유리하다. 정제는 원심분리법, 추출법, 크로마토그래피 및 분할 기술(예를 들어, 겔 여과에 의한 크기별 분리, 이온-교환 컬럼에 의한 전하 분리, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 실리카 및 DEAE 등과 같은 양이온-교환 수지상 크로마토그라피, 크로마토포커싱, 및 오염물질 제거를 위한 단백질 A 세파로오스 크로마토그라피), 및 침전 기술(예를 들어, 에탄올 침전 또는 황산 암모늄 침전)과 같은, 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 수많은 생화학적 정제 기술이 본 발명의 세포-표적화 분자의 순도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적 분자는 동종-다량체(homo-multimeric) 형태(예를 들어 2 이상의 동일한 본 발명의 세포-표적화 분자의 안정적인 복합체)로 또는 이종-다량체 형태(예를 들어 2 이상의 동일하지 않은 본 발명의 세포-표적화 분자의 안정적인 복합체)로 선택적으로 정제될 수 있다.

[0809] [780] 하기의 실시예에는 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소뿐만 아니라, 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자를 위한 생산의 구체적이지만 비-제한적인 측면을 기술한다.

[0810] VI. 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 및 진단 조성물

[0811] [781] 본 발명은 하기에 더 상세히 기재된 질환, 질병, 장애, 또는 증상(예를 들어 암, 악성 종양, 비악성 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염)의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에서, 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 사용하기 위한, 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 매개체와 함께, 본 발명에 따른 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 포함하는 약학적 조성물을 더 제공한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 세포-표적화 분자의 동종-다량체 및/또는 이종-다량체 형태를 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 하기에 더 상세히 기술되는 질병, 질환, 장애, 또는 증상을 치료, 개선, 또는 예방하는 방법에 유용할 것이다. 각각의 그러한 질병, 질환, 장애, 또는 증상은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도와 관련하여 별개의 구체예로 고려된다. 본 발명은 하기에 더 상세히 기술되는 바와 같이, 적어도 하나의 본 발명에 따른 치료 방법에서 사용하기 위한 약학적 조성물을 더 제공한다.

[0812] [782] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "대상"은 적어도 하나의 질병, 장애, 또는 상태의 증상, 징후, 및/또는 조짐을 나타내는, 어느 유기체, 일반적으로 인간 및 동물과 같은 척추동물을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 이 용어는 영장류, 가축 동물(예를 들어 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 반려 동물(예를 들어 고양이, 개 등) 및 실험동물(예를 들어 생쥐, 토끼, 쥐 등)의 비-제한적 예시와 같은 포유동물을 포함한다.

[0813] [783] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료하다", "치료하는", 또는 "치료" 및 이의 문법 변형은 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법을 나타낸다. 이 용어는 질환, 장애 또는 질병의 발병 또는 진행 속도를 늦추거나, 그와 관련된 증상을 감소시키거나 경감시키는 것, 상기 질환의 완전한 또는 부분적 퇴행을 발생시키는 것, 또는 이들의 어느 조합이라도 의미할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 바람직한 임상 결과

는, 검출 가능한지 아닌지에 관계없이, 증상의 감소 또는 경감, 질병 정도의 감소, 질병 상태의 안정화(예를 들어 악화되고 있지 않음), 질병 진행의 지연 또는 감속, 질병 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 완화(remission)(일부 또는 완전한)가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상 생존 시간에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수도 있다. 따라서 치료가 필요한 대상(예를 들어 인간)은 문제의 질환 또는 장애를 이미 앓고 있는 대상일 수 있다. 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 치료의 부재에 대한 병리학적 상태 또는 증상의 중증도를 억제하거나 감소시키는 것을 포함하며, 반드시 관련 질병, 장애, 또는 질환의 완전한 중단을 암시하는 의미는 아니다. 종양 및/또는 암과 관련하여, 치료는 전체 종양 총량(burden) 및/또는 개별 종양 크기의 감소를 포함한다.

[0814] [784] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 및 이들의 문법 변형은 질환, 질병, 또는 장애의 발병을 예방하거나, 병리학적으로 변형시키기 위한 접근법을 나타낸다. 따라서 "예방"은 예방 또는 예방을 위한 조치를 의미할 수 있다. 본 발명의 목적상, 유용한 또는 바람직한 임상 결과는, 검출 가능한지 아닌지에 관계없이, 질병의 증상, 진행, 또는 발달의 예방 또는 감소를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 따라서 예방이 필요한 대상(예를 들어 인간)은 문제의 질병 또는 장애를 아직 앓고 있지 않은 대상일 수 있다. "예방"이란 용어는 치료의 부재에 비해 질병의 발병을 늦추는 것을 포함하고, 반드시 관련 질병, 장애 또는 질환의 영구적인 예방을 암시하는 의미는 아니다. 따라서 특정 상황에서 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 발생시키는 위험을 줄이거나, 질환과 관련된 증상의 발생을 예방하거나 지연시키는 것을 의미할 수 있다.

[0815] [785] 본 명세서에서 사용된, "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 표적 질환을 예방 또는 치료하거나 상기 질환과 관련된 증상을 이롭게 경감시키는 것과 같이, 대상에서 적어도 하나의 원하는 치료 효과를 생성하는 조성물(예를 들어 치료 조성물, 화합물, 또는 약제)의 양 또는 투여량(dose)이다. 가장 바람직한 치료적 유효량은 이가 필요한 주어진 대상에 대해 당업계의 숙련자에 의해 선택된 특정 치료의 원하는 효능을 생성하는 양이다. 이 양은 치료 화합물의 특성(활성, 약동학, 약력학, 및 생체이용률을 포함), 대상의 생리학적 상태(연령, 성별, 질병 유형, 질병 단계, 전반적인 건강 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성, 및 약물의 유형을 포함), 제형 내의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 담체들의 성질, 및 투여 경로를 포함하나 이에 한정되지 않는, 숙련자에 의해 이해되는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 임상 및 약리학 분야의 숙련자는 통상적인 실험을 통해, 즉 화합물의 투여에 대한 환자의 반응을 모니터하고 그에 따라 투여량을 조절하는 것으로, 치료적 유효량을 결정할 수 있을 것이다(예를 들어 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro A, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, U.S., 19th ed., 1995) 참조).

[0816] [786] 본 발명의 약학적 조성물은 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient)를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 비제한적인 예는 아르기닌, 아르기닌 설페이트, 시트르산, 글리세롤, 염산, 만니톨, 메티오닌, 폴리소르베이트, 염화소듐, 소듐 시트레이트, 수산화소듐, 솔비톨, 수크로스, 트레할로스 및/또는 물을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한 냉동-건조, 동결건조, 탈수, 및/또는 크라이오데시케이트(cryodesiccated)의 조성물과 같은 염 및/또는 분말을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물의 특정 구체예들에서, 부형제는 예를 들어 포유동물에 대한 투여 및/또는 반복적 투여 후와 같이 세포-표적화 분자의 면역원성 및/또는 면역원성 잠재력을 감소 및/또는 제한하기 위해 기능한다.

[0817] [787] 본 발명의 약학적 조성물은 완충제, 등장성 조절제(등장화제), 항산화제, 계면활성제, 안정화제, 보존제, 유화제, 동결보호제, 습윤제 및/또는 분산제 또는 결합제와 같은 당업계에 잘 알려진 다른 첨가제와 같은 하나 이상의 보조제(adjuvant)를 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 약학적으로 허용가능한 보조제 또는 다른 첨가제를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 약학적으로 허용가능한 보조제 또는 다른 첨가제를 포함하는 냉동건조, 동결건조, 크라이오데시케이트 처리된 것과 같은 염 및/또는 분말을 포함한다. 약학적으로 적합한 안정화제의 비제한적 예는 인간 알부민 및 예를 들어 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(폴리소르베이트 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(폴리소르베이트 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트 (폴리소르베이트 60), 및 (폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트 (폴리소르베이트 80)와 같은 폴리소르베이트를 포함한다.

[0818] [788] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 완충제를 포함할 수 있다. 적절한 완충제의 예는 아세테이트, 실레이트, 시트르산, 히스티딘, 포스페이트, 소듐 시트레이트, 및 숙시네이트 완충제를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 완충제를 포함하는 수성 담체를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 약학적으로 허용가능한 완충제를 포함한

냉동건조, 동결건조, 탈수, 및/또는 크라이오데시케이트의 염 또는 분말을 포함한다.

[0819] [789] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 등장화제(isotonic agent) 또는 등장성 조절제(tonicity-adjusting agent)를 포함할 수 있다. 적합한 등장화제의 비제한적인 예는 당(예를 들어, 덱스트로스), 당 알코올, 염화소듐 등을 포함한다. 적합한 당의 또 다른 예는 수크로스 및 트레할로스와 같은 이당류를 포함한다. 예시적인, 약학적으로 허용가능한 당 알코올은 글리세롤, 만니톨 및 솔비톨을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 약학정으로 허용가능한 등장화제를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 염 및/또는 분말, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 등장화제를 포함한 냉동건조, 동결건조, 탈수 및/또는 크라이오데시케이트 조성물과 같은 것을 포함한다.

[0820] [790] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 항산화제를 포함할 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 항산화제는 예를 들어 아스코르브산, 시스테인 염산, 메티오닌, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 설파이트 등의 수용성 항산화제; 예를 들어 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 예를 들어, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속-킬레이트제를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 약학적으로 허용가능한 항산화제를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 항산화제를 포함하는 냉동건조, 동결건조, 탈수 및/또는 크라이오데시케이트 처리된 염 또는 분말을 포함한다.

[0821] [791] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 계면활성제 및/또는 에멀션화제(유화제)를 포함할 수 있다. 적합한 계면활성제 및/또는 에멀션화제의 비제한적 예는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트 (폴리소르베이트 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트 (폴리소르베이트 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트 (폴리소르베이트 60) 및 (폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트 (폴리소르베이트 80)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 약학적으로 허용가능한 계면활성제 및/또는 에멀션화제를 포함한다. 또 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 계면활성제 및/또는 에멀션화제를 포함하는 냉동건조, 동결건조 및/또는 크라이오데시케이트의 조성물과 같은 염 및/또는 분말을 포함한다. 하나 이상의 계면활성제 및/또는 에멀션화제가 또한 본 발명의 세포-표적화 분자의 응집을 방지하기 위해 본 발명의 약학적 조성물에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 보존제(preservative agents)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 미생물의 존재를 방지하는 것은 멸균 절차 및 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 본 발명의 조성물에 포함시키는 것을 두 가지 모두에 의해서 보장될 수 있다.

[0822] [792] 본 발명의 약학적 조성물은 동결보호제(cryoprotectant) 또는 극저온 보호제(cryogenic protectant)로도 지칭되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 동결 보호 제제(cryoprotective agent)를 포함할 수 있다. 적합한 동결보호제의 비제한적인 예는 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 솔비톨, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 담체 및 약학적으로 허용가능한 동결보호제를 포함한다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 동결보호제를 포함하는 냉동건조, 동결건조, 탈수 및/또는 크라이오데시케이트(cryodesiccated)된 조성물과 같은 염 및/또는 분말을 포함한다.

[0823] [793] 또한, 주사용 제약 형태의 흡수를 연장시키는 것은 예를 들어 모노스테아레이트 염, 알루미늄 모노스테아레이트 및/또는 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 포함시키는 것으로 야기될 수 있다.

[0824] [794] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 상이한 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자 중 하나 또는 조합, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 에스테르, 염 또는 아미드, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0825] [795] 본 발명의 약학적 조성물의 pH는 예를 들어 염산 또는 수산화소듐과 같은 산 또는 염기, 또는 아세테이트, 시트레이트, 시트르산, 히스티딘, 소듐 시트레이트, 숙시네이트, 포스페이트 등과 같은 완충액으로 조절될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 용매 또는 담체의 비제한적인 예는 본 발명의 세포-표적화 분자 및 예를 들어, 각각 pH 5.0, 6.0, 7.0, 4.0시트레이트, 히스티딘, 포스페이트, 또는 숙시네이트와 같은 완충제를 포함하는 수용액을 포함한다. 본 발명의 특정 구체예는 전술한 본 발명의 용매 및/또는 담체 중 하나를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0826] [796] 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액인 본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 다음 중 하

나 이상을 포함한다: 주사 용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 및 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산, 시스테인 염산, 메티오닌, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설파이트, 및 소듐 설파이트와 같은 항산화제; 시트르산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 솔비톨, 타르타르산 및 인산과 같은 킬레이트제; 폴리소르베이트와 같은 계면 활성제; 아세테이트, 시트레이트, 히스티딘 및 포스페이트 버퍼와 같은 버퍼; 및 덱스트로스, 글리세롤, 만니톨, 염화소듐, 솔비톨, 수크로오스 및 트레할로스와 같은 등장성 조절제. 이러한 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알에 포함될 수 있다.

[0827] [797] 멸균 주사 용액은 필요에 따라, 본 발명의 세포-표적화 분자를 앞서 기술된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매에 필요량으로 혼입시킨 후 멸균 미세여과를 수행하는 것으로 제조할 수 있다. 분산액은 분산매 및 앞서 기술한 바와 같이 다른 성분을 함유하는 살균 매개체로 활성 화합물을 혼입시키는 것으로 제조될 수 있다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 멸균-여과된 용액으로부터 어느 추가적인 원하는 성분에 더하여 활성 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 냉동건조(동결건조)이다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 솔비톨, 트레할로스, 소듐 시트레이트 및 폴리소르베이트-20을 포함하는 분말을 포함하고, 선택적으로 글리세롤 및/또는 메티오닌을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 소듐 시트레이트, 트레할로스 및 폴리소르베이트-20을 포함하고, 선택적으로 글리세롤 및/또는 메티오닌을 추가로 포함한다.

[0828] [798] 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 솔비톨, 소듐 시트레이트, 및 폴리소르베이트-20을 포함하고, 선택적으로 알부민, 글리세롤 및/또는 메티오닌을 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 약학적 조성물은 솔비톨, 히스티딘 및 폴리소르베이트-20을 포함하고, 선택적으로 알부민, 글리세롤 및/또는 메티오닌을 더 포함한다.

[0829] [799] 본 발명의 약학적 조성물의 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 어느 방법으로도 제조될 수 있다. 그러한 형태에서, 상기 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있고, 상기 포장은 제제의 소정의 양을 함유한, 예를 들어 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알(vial) 또는 앰플 내 분말일 수 있다. 단위 투약 형태는 또한 캡슐, 카세제(cachet), 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 이러한 포장된 형태의 적절한 어느 것이든 될 수 있다. 이는 단일 투여 주사가능 형태, 예를 들어 펜 형태로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 어느 적합한 경로 및 투여 방법을 위해서라도 조제될 수 있다. 피하 또는 경피 투여 방식은 본 명세서에 기재된 약학적 조성물 및 치료용 분자에 특히 적합할 수 있다.

[0830] [800] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건하에서 무균이며 안정적이다. 상기 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙 구조로 제제화될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜)과 같은 알코올, 또는 어느 적합한 혼합물이라도 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산의 경우에 원하는 입자 크기의 유지, 및 당업계에 널리 공지된 제제 화학에 따른 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 특정 구체예에서, 등장제, 예를 들어 당 및 만니톨, 솔비톨과 같은 폴리알코올, 또는 염화나트륨이 상기 조성물에 바람직할 수 있다. 주사 가능한 조성물의 지속적 흡수는 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시키는 것으로 야기될 수 있다.

[0831] [801] 피내 또는 피하 투여에 사용되는 용액 또는 현탁액은 전형적으로 주사용 물, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충제; 및 예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로오스와 같은 등장 조절제(tonicity adjusting agents)를 하나 이상 포함한다. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기, 또는 구연산염, 인산염, 아세트산염 등과 같은 완충액으로 조절될 수 있다. 이러한 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0832] [802] 멸균 주사 용액은 필요에 따라, 본 발명의 세포-표적화 분자를 앞서 기술된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매에 필요량으로 혼입시킨 후 멸균 미세여과를 수행하는 것으로 제조할 수 있다. 분산액은 분산매 및 앞서 기술한 바와 같이 다른 성분을 함유하는 살균 매개체로 활성 화합물을 혼입시키는 것으로 제조될 수 있다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 멸균-여과된 용액으로부터 어느 추가적인 원하는 성분에 더하여 활성 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.

[0833] [803] 본 발명의 세포-표적화 분자의 치료적 유효량이 예를 들어 정맥 내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여되도록 설계되는 경우, 결합제는 무발열원의, 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태로 존재할 것이다. 적절한 pH, 등장성, 안정성 등을 고려하여, 비경구적으로 허용가능한 단백질 용액을 제조하는 방법은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 정맥 내, 피부, 또는 피하 주사를 위한 바람직한 약학적 조성물은 결합제 이외에, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 덱스트로오스 주사, 덱스트로오스 및 염화나트륨 주사, 유산을 가한(lactated) 링거 주사, 또는 당업계에 공지된 다른 매개체와 같은 등장성 매개체를 함유할 것이다. 본 발명의 약학적 조성물은 안정제, 방부제, 완충제, 항산화제, 또는 당업자에게 공지된 다른 첨가제 또한 함유할 수 있다.

[0834] [804] 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 이들의 조성물(예를 들어 약학적 또는 진단 조성물)은 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 방출 조절형 제제와 같이, 세포-표적화 분자를 속방성(rapid release)으로부터 보호할 수 있는 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌비닐아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락틱산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 그러한 제제의 제조를 위한 많은 방법은 특허를 받았거나 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다(예를 들어, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*(Robinson J, ed., Marcel Dekker, Inc., NY, U.S., 1978) 참조).

[0835] [805] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물(예를 들어 약학적 또는 진단 조성물)은 바람직한 체내 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌(blood-brain) 장벽은 많은 큰 화합물 및/또는 친수성 화합물을 배제한다. 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 조성물을 특정한 체내 위치로 표적화하기 위해, 예를 들어, 특정 세포 또는 기관으로 선택적으로 수송되는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있는 리포솜 내에서 제제화될 수 있고, 따라서 표적된 약물 전달을 강화시킨다. 예시적인 표적화 모이어티는 엽산 또는 비오틴; 만노시드; 항체; 계면활성제 단백질 A 수용체; p120 카테닌 등을 포함한다.

[0836] [806] 약학적 조성물은 임플란트 또는 미립자 시스템으로서 사용되도록 고안된 비경구 제제를 포함한다. 임플란트의 예는 에멀젼, 이온 교환 수지, 및 가용성 염 용액과 같은 중합체성 또는 소수성 구성요소로 이루어진 데포(depot) 제제이다. 미립자 시스템의 예로는 미세구(microsphere), 미세입자, 나노캡슐, 나노스피어, 및 나노입자가 있다. 방출 조절형 제제는 예를 들어 리포솜, 폴락사머 407, 및 수산화인회석과 같이 이온에 민감한 중합체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0837] [807] 본 발명의 약학적 조성물은 생산된 조성물이 에멀젼, 리포솜, 니오솜, 중합의 나노입자, 및/또는 고체 지질 나노분자(SLN)을 포함하도록 당업계에 공지된 기술을 사용하여 생산될 수 있다(예를 들어, Lakshmi P et al., *Venereal Leprol* 73: 157-161 (2007); *A Revolution in Dosage Form Design and Development, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* (Sezer A, ed., InTech, 2012) 참조).

[0838] [808] 본 발명의 진단 조성물은 본 발명의 세포-표적화 분자 및 하나 이상의 검출촉진제를 포함한다. 동위원소, 염료, 비색제, 조영 강화제, 형광제, 생물발광제, 및 자성 제제와 같은, 당업계 공지된 다수의 검출촉진제가 있다. 이러한 작용제는 필요한 기능 활성(들)이 유지되는 한 어느 위치에서라도 본 발명의 세포-표적화 분자에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 검출촉진제의 연쇄 또는 혼입은 본 발명의 세포-표적화 분자의 아미노산 잔기(들)를 통해서 또는 링커 및/또는 킬레이터(chelators)를 통한 것을 포함하는, 당업계에 공지된 어떤 유형의 연쇄를 통해 이루어질 수 있다. 검출촉진제와 본 발명의 진단 조성물의 세포-표적화 분자의 연합은 세포-표적화 분자 및/또는 세포-표적화 분자의 내재화 후 그의 표적 세포의 존재를 선별검사(screen), 분석법, 진단 절차, 및/또는 영상 기법에서 검출할 수 있도록 성사된다.

[0839] [809] 당업자에게 공지된 수많은 검출촉진제는 유기체의 질병, 장애, 또는 질환에 대한 진단 및/또는 예후의 적용과 같은, 정보 수집 방법을 위해 본 발명의 세포-표적화 분자에 작동가능하게 연합 또는 연결될 수 있다. 예를 들어, 검출촉진제는 형광 염료(예를 들어 Alexa680, 인도시아닌녹색, 및 Cy5.5)와 같은 이미지 강화 조영제, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{32}P, ^{51}Mn, ^{52}mMn, ^{52}Fe, ^{55}Co, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{73}Se, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{82}mRb, ^{83}Sr, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{89}Zr, ^{94}mTc, ^{94}Tc, ^{99}mTc, ^{110}In, ^{111}In, ^{120}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{154}Gd, ^{155}Gd, ^{156}Gd, ^{157}Gd, ^{158}Gd, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, 및 ^{223}R과 같은 동위원소 및 방사성 핵종; 크롬(Ⅲ), 망간(Ⅱ), 철(Ⅲ), 철(Ⅱ), 코발트(Ⅱ), 니켈(Ⅱ), 구리(Ⅱ), 네오디뮴(Ⅲ), 사마륨(Ⅲ), 이테르븀(Ⅲ), 가돌리늄(Ⅲ), 바나듐(Ⅱ), 테르븀(Ⅲ), 디스프로슘(Ⅲ), 홀뮴(Ⅲ) 또는 에르븀(Ⅲ)과 같은 상자성 이온; 란타넘(Ⅲ), 금(Ⅲ), 납(Ⅱ), 및 비스무트(Ⅲ)와 같은 금속; 리포솜과 같은 초음파-조영 강화제; 바륨, 갈륨, 및 탈륨 화합물과 같은 방사선비투과성 제제를 포함한다. 검출촉진제는 2-벤질 DTPA, PAMAM, NOTA, DOTA, TETA, 그의 유사체, 및 전술한 어느 것의 기능적 균등물과 같은

킬레이트제와 같은 중간 작용기를 사용하는 것으로 직접적으로 또는 간접적으로 혼입될 수 있다.

[0840] [810] 의료 분야에서 통상적으로 사용되는 비-침습적 체내 영상화 기술, 예를 들어 컴퓨터 단층촬영 영상(CT 스캔), 광학 영상화(직접, 형광, 및 생물발광 영상화를 포함), 자기 공명 영상(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 초음파, 및 X-선 컴퓨터 단층촬영 영상화와 같이, 당업자에게 공지된 많은 영상화 접근법이 있다.

[0841] [811] "진단학적으로 충분한 양"이라는 표현은 사용된 특정의 분석 또는 진단 기술로 정보 수집 목적을 위한 적절한 검출 및 정확한 측정을 제공하는 양을 의미한다. 일반적으로, 체내 진단 용도의 전체 유기체에 대한 진단학적으로 충분한 양은 각 대상(kg)의 대상 1 킬로그램 당(mg/kg) 본 발명의 검출촉진제 연결 세포-표적화 분자의 0.01mg 내지 10mg 사이의 비-누적 투여량(non-cumulative dose)일 것이다(mg/kg). 그러나 체내 진단적 용도로 전체의 유기체에 대해 진단적으로 충분한 양은 각 대상(kg)의 대상 1 킬로그램 당(mg/kg) 세포-표적화 분자에 연결된 0.0001mg 내지 10mg 사이의 비누적 투여량(non-cumulative dose)의 검출촉진제일 수 있다. 전형적으로, 이러한 정보 수집 방법에 사용된 본 발명의 세포-표적화 분자의 양은 가능한 적게 제공될 것이지만 진단학적으로는 여전히 충분한 양이 될 것이다. 예를 들어, 유기체 내에서의 체내 검출을 위해, 대상에게 투여된 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 진단 조성물의 양은 실현 가능하게 최대한 낮은 양일 것이다.

[0842] VII. 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 및/또는 진단 조성물의 생산 또는 제조

[0843] [812] 본 발명의 어느 세포-표적화 분자의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화합물 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0844] [813] 본 발명의 맥락에서 용어 "용매화합물"은 용질(이 경우에 있어, 본 발명에 따른 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적으로 허용되는 염) 및 용매 사이에서 형성된 정의된 화학량론의 복합체를 의미한다. 이와 관련하여 용매는, 예를 들어 물, 에탄올 또는 아세트산 또는 젖산과 같으나 이에 한정되지는 않는 다른 약학적으로 허용가능한, 전형적인 소분자 유기 종일 수 있다. 당해 용매가 물일 때, 그러한 용매화합물은 일반적으로 수화물(hydrate)로 지칭된다.

[0845] [814] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 염은 저장 또는 투여를 위해 제조된 약학적 조성물로서 만들어질 수 있고, 이는 전형적으로 치료적으로 유효량의 본 발명의 분자 또는 그의 염을 약학적으로 허용가능한 담체로 포함한다. 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 어느 표준 약학적 담체라도 포함한다. 치료용의 약학적으로 허용가능한 담체는 약학 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*(Mack Publishing Co.(A. Gennaro, ed., 1985))에 기재되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 어느 그리고 모든 생리학적으로 허용가능한, 즉 호환성의, 용매, 분산매, 코팅제, 항균제, 등장액, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제는 경구, 직장, 비강 또는 비경구(피하, 근육 내, 정맥 내, 피내, 및 경피 포함) 투여에 적합한 제제로 사용되는 것들을 포함한다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 담체는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균된 주사가능 용액의 즉석 제조용 멸균 분말을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은), 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성 기름, 및 에틸올리에이트와 같은 주사가능 유기 에스터를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은, 코팅 물질의 사용, 분산매의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 특정 구체예에서, 담체는 정맥 내, 근육 내, 피하, 비경구, 척추 또는 표피 투여에(예를 들어, 주사 또는 주입에 의해) 적합하다. 선택된 투여 경로에 따라, 단백질 또는 다른 약학적 구성요소는 활성 단백질이 특정 투여 경로로 환자에게 투여되었을 때 접할 수 있는 낮은 pH 및 그 외 자연 비활성화 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위한 물질로 코팅될 수 있다.

[0846] [815] 본 발명의 약학적 조성물의 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 어느 방법으로도 제조될 수 있다. 그러한 형태에서, 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있고, 상기 포장은 제제의 소정의 양을 함유한, 예를 들어 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알(vial) 또는 앰플 내 분말일 수 있다. 단위 투약 형태는 또한 캡슐, 카세제(cachet), 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 이러한 포장된 형태의 적절한 어느 것이든 될 수 있다. 이는 단일 투여 주사가능 형태, 예를 들어 펜 형태로, 제공될 수 있다. 조성물은 어느 적합한 경로 및 투여 방법을 위해서라도 조제될 수 있다. 피하 또는 경피 투여 방식은 본 명세서에 기재된 약학 조성물 및 치료용 분자에 특히 적합할 수 있다.

[0847] [816] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 살균 절차, 및 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등을 포함하는 것으로 보장될 수 있다. 조성물 내로 당, 염화나트륨 등과 같은 등장제(isotonic agent) 또한 바람직할 수 있다. 그에 더하여, 주사가능 약제 형태의 지속성 흡수(prolonged absorption)는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함하는 것으로 야기될 수 있다.

[0848] [817] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 항산화제를 선택적으로 포함한다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 항산화제는 아스코르브 산, 염산 시스테인, 황산수소 나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제이다.

[0849] [818] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 상이한 세포-표적화 분자, 또는 상기 어느 하나의 에스테르, 염 또는 아미드 중 하나 또는 조합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0850] [819] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건하에서 무균이며 안정적이다. 상기 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙 구조로 제제화될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜)과 같은 알코올, 또는 어느 적합한 혼합물이라도 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산의 경우에 원하는 입자 크기의 유지, 및 당업계에 널리 공지된 제제 화학에 따른 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 특정 구체예에서, 등장제, 예를 들어 당 및 만니톨, 솔비톨과 같은 폴리알코올, 또는 염화나트륨이 조성물에 바람직할 수 있다. 주사 가능한 조성물의 지속정 흡수는 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시키는 것으로 야기될 수 있다.

[0851] [820] 피내 또는 피하 투여에 사용되는 용액 또는 현탁액은 전형적으로: 주사용 물, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충제; 및 예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로오스와 같은 등장 조절제를 하나 이상 포함한다. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기, 또는 구연산염, 인산염, 아세트산염 등과 같은 완충액으로 조절될 수 있다. 이러한 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0852] [821] 멸균 주사 용액은 필요에 따라, 본 발명의 세포- 표적화 분자를 앞서 기술된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매에 필요량으로 혼입시킨 후 멸균 미세여과를 수행하는 것으로 제조할 수 있다. 분산액은 분산매 및 앞서 기술한 바와 같이 다른 성분을 함유하는 살균 매개체로 활성 화합물을 혼입시키는 것으로 제조될 수 있다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 멸균-여과된 용액으로부터 어느 추가적인 원하는 성분에 더하여 활성 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.

[0853] [822] 본 발명의 세포-표적화 분자의 치료적 유효량이 예를 들어 정맥 내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여되도록 설계되는 경우, 결합제는 무발열원의, 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태로 존재할 것이다. 적절한 pH, 등장성, 안정성 등을 고려하여, 비경구적으로 허용가능한 단백질 용액을 제조하는 방법은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 정맥 내, 피부, 또는 피하 주사를 위한 바람직한 약학적 조성물은 결합제 이외에, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 덱스트로오스 주사, 덱스트로오스 및 염화나트륨 주사, 유산을 가한(lactated) 링거 주사, 또는 당업계에 공지된 다른 매개체와 같은 등장성 매개체를 함유할 것이다. 본 발명의 약학적 조성물은 안정제, 방부제, 완충제, 항산화제, 또는 당업자에게 공지된 다른 첨가제 또한 함유할 수 있다.

[0854] [823] 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 본 발명의 세포-표적화 분자는 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 방출 조절형 제제와 같이, 세포-표적화 분자를 속방성으로부터 보호할 수 있는 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌비닐아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락틱산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 그러한 제제의 제조를 위한 많은 방법은 특허를 받았거나 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다(예를 들어, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*(Robinson J, ed., Marcel Dekker, Inc., NY, U.S., 1978) 참조).

[0855] [824] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물(예를 들어 약학적 및/또는 진단 조성물)은 바람직한 체내 분포를 보

장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽은 많은 큰 화합물 및/또는 친수성 화합물을 배제한다. 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 조성물을 특정한 체내 위치로 표적화하기 위해, 예를 들어, 특정 세포 또는 기관으로 선택적으로 수송되는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있는 리포솜 내에서 제제화될 수 있고, 따라서 표적된 약물 전달을 강화시킨다. 예시적인 표적화 모이어티는 엽산 또는 비오틴; 만노시드; 항체; 계면활성제 단백질 A 수용체; p120 카테닌 등을 포함한다.

[0856] [825] 약학적 조성물은 임플란트 또는 미립자 시스템으로서 사용되도록 고안된 비경구 제제를 포함한다. 임플란트의 예는 에멀젼, 이온 교환 수지, 및 가용성 염 용액과 같은 중합체성 또는 소수성 구성요소로 구성된 데포 제제이다. 미립자 시스템의 예로는 미세구, 미세입자, 나노캡슐, 나노스피어, 및 나노입자가 있다(예를 들어 Honda M et al., *Int J Nanomedicine* 8: 495-503(2013); Sharma A et al., *Biomed Res Int* 2013: 960821(2013); Ramishetti S, Huang L, *Ther Deliv* 3: 1429-45(2012) 참조). 방출 조절형 제제는 예를 들어 리포솜, 폴락사머 407, 및 수산화인회석과 같이 이온에 민감한 중합체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0857] VIII. 본 발명의 폴리뉴클레오티드, 발현 벡터, 및 숙주 세포

[0858] [826] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그의 폴리펩타이드 구성요소 외에도, 본 발명의 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자, 또는 그의 기능적 부분을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드도 본 발명의 범위 내에 포함된다. "폴리뉴클레오타이드"라는 용어는 "핵산"이라는 용어와 동일하며, 각각은 하나 이상의: 데옥시리보핵산(DNA)의 중합체, 리보핵산(RNA)의 중합체, 뉴클레오타이드 유사체를 사용하여 생성된 이들 DNA 또는 RNA의 유사체, 및 이들의 유도체, 단편 및 상동체를 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 단일, 이중, 또는 삼중-가닥일 수 있다. 그러한 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, RNA 코돈의 제3 위치에서 허용되는 것으로 알려진 워블(wobble)을 고려하면서, 상이한 RNA 코돈으로서 동일한 아미노산을 인코딩하는, 예시적인 단백질을 인코딩할 수 있는 모든 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 구체적으로 개시되어 있다(Stothard P, *Biotechniques* 28: 1102-4 (2000) 참조).

[0859] [827] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 세포-표적화 분자(예를 들어 융합 단백질), 또는 그의 폴리펩타이드 단편 또는 유도체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, 단백질의 아미노산 서열 중 하나를 포함하는 폴리펩타이드와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 이상의 동일성의 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 엄격한 조건하에서 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 폴리펩타이드 단편 또는 유도체, 또는 어느 그러한 서열의 안티센스(antisense) 또는 보체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0860] [828] 본 발명의 세포-표적화 분자의 유도체 또는 유사체는 특히, 예를 들어 동일한 크기의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열에 대해 또는 당업계에 공지된 컴퓨터 상동 프로그램에 의해 정렬이 수행되는 정렬된 서열과 비교할 때, 적어도 약 45%, 50%, 70%, 80%, 95%, 98%, 또는 심지어 99%의 동일성(80-99%의 바람직한 동일성을 가짐)을 갖는 것과 같이, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 세포-표적화 분자, 또는 세포-표적화분자의 폴리펩타이드 구성요소에 대해 실질적으로 상동인 영역을 갖는 폴리뉴클레오티드(또는 폴리펩타이드) 분자를 포함한다. 예시적인 프로그램은 Smith T, Waterman M, *Adv Appl Math* 2:482-9 (1981)의 알고리즘을 사용하는, 기본 설정을 사용하는 GAP 프로그램(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for UNIX, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison, WI, U.S.)이다. 또한, 엄격한 조건하에서(예를 들어, Ausubel F et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley & Sons, New York, NY, U.S., 1993) 참조), 그리고 그 이하에서 본 발명의 세포-표적화 분자를 인코딩하는 서열의 보체에 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 엄격한 조건은 숙련자에게 공지되어 있고, 예를 들어, *Current Protocols in Molecular Biology*(John Wiley & Sons, NY, U.S., Ch.Sec. 6.3.1-6.3.6 (1989))에서 찾을 수 있다.

[0861] [829] 본 발명은 본 발명의 범위 내의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 더 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소를 인코딩할 수 있는 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터를 생산하기 위해 당업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여, 박테리아 플라스미드, 바이러스 벡터 및 파지 벡터를 포함하는, 공지된 벡터에 삽입될 수 있다. 이러한 발현 벡터는 선택되는 어느 숙주 세포 또는 무세포 발현 시스템(예를 들어 pTxb1 및 pIVEX2.3) 내에서라도 본 발명의 의도된 세포-표적화 분자의 생산을 지원하는데에 필요한 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 특정한 유형의 숙주 세포 또는 무세포 발현 시스템과 함께 사용하기 위한 발현 벡터를 포함하는 특정한 폴리뉴클레오타이드는 당업자에게 공지되어 있고, 통상적인 실험을 사용하여 결정될 수 있거나, 또는 구매될 수 있다.

[0862] [830] 본 명세서에 사용된 "발현 벡터"란 용어는 하나 이상의 발현 유닛을 포함하는 선형 또는 원형 폴리뉴클레오티드를 의미한다. "발현 유닛"이란 용어는 관심 폴리펩타이드를 인코딩하고 숙주 세포에서 핵산 세그먼트(segment)의 발현을 제공할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 세그먼트를 의미한다. 발현 유닛은 전형적으로 전사 촉진자, 관심 폴리펩타이드를 인코딩하는 오픈 리딩 프레임(open reading frame), 및 전사 종결인자를 포함하고, 이들은 모두 작동가능한 형태이다. 발현 벡터는 하나 이상의 발현 유닛을 함유한다. 따라서, 본 발명의 맥락에서, 본 발명의 세포-표적화 분자를 인코딩하는 발현 벡터(예를 들어, T-세포 에피토프-펩타이드에 융합된 시가독소 이펙터 폴리펩타이드와 유전자 재조합된 scFv)는 단일 폴리펩타이드 사슬에 대해 적어도 하나의 발현 유닛을 포함하는 반면, 예를 들어 2 이상의 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, V_L 도메인을 포함하는 하나의 사슬 및 독소 이펙터 영역에 연결된 V_H 도메인을 포함하는 제2 사슬)을 포함하는 단백질은 상기 단백질의 2개의 폴리펩타이드 사슬 각각에 하나씩, 적어도 2개의 발현 유닛을 포함한다. 본 발명의 다중-사슬 세포-표적화 단백질의 발현을 위해, 각 폴리펩타이드 사슬에 대한 발현 유닛은 상이한 발현 벡터 상에도 개별적으로 함유될 수 있다(예를 들어 각각의 폴리펩타이드 사슬에 대한 발현 벡터가 도입된 단일 숙주 세포로 발현될 수 있다).

[0863] [831] 폴리펩타이드 및 단백질의 일시적 또는 안정적인 발현을 지시할 수 있는 발현 벡터는 당업계에 공지되어 있다. 발현 벡터는 일반적으로 이종 신호 서열 또는 펩타이드, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 증강인자 요소(enhancer element), 촉진자, 및 전사 종결 서열 중 하나 이상을 포함하지만 이에 한정되지는 않고, 이들 각각은 당업계에 공지되어 있다. 사용될 수 있는 선택적인 조절 제어 서열, 통합 서열, 및 유용한 마커는 당업계에 공지되어 있다.

[0864] [832] 무세포 시스템이 본 발명의 세포-표적화 분자를 생산하는데 사용될 수 있다(예를 들어, Jaing X et al., *FEBS Lett* 514: 290-4 (2002); Kawasaki T et al., *Eur J Biochem* 270: 4780-6 (2003); Ali M et al., *J Biosci Bioeng* 99: 181-6 (2005); Galeffi P et al., *J Transl Med* 4: 39 (2006); Han Y et al., *Biotechnol Prog* 22: 1084-9 (2006); Schenk J et al., *Biochimie* 89: 1304-11 (2007); Oh I et al., *Bioproc Biosyst Eng* 33 127-32 (2010); Merk H et al., *BioTechniques* 53: 153-60 (2012); Stech M et al., J *Biotechnol* 164: 220-31 (2012); Yin G et al., *mAbs* 4: 217-25 (2012); Groff D et al., *mAbs* 6: 671-8 (2014); Stech M et al., *Eng Life Sci* 14: 387-98 (2014); Stech M, Kubick S, *Antibodies* 4: 12-33 (2015); Thoring L et al., *Sci Rep* 7: 11710 (2017); Stech M et al., *Sci Rep* 7: 12030 (2017) 참조).

[0865] [833] "숙주 세포"란 용어는 발현 벡터의 복제 또는 발현을 지원할 수 있는 세포를 의미한다. 숙주 세포는 *E.coli*와 같은 원핵 세포 또는 진핵 세포(예를 들어 효모, 곤충, 양서류, 조류 또는 포유류 세포)일 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소를 생산할 수 있는 숙주 세포주의 생성 및 분리는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0866] [834] 본 발명의 범위 내의 세포-표적화 분자는 숙주 세포의 더 나은 최적 발현과 같은 바람직한 특성을 달성하는데 보다 적합하게 할 수 있는 하나 이상의 아미노산 변경 또는 하나 이상의 아미노산 결실 또는 삽입으로 폴리펩타이드 및/또는 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 변형하는 것으로 생산된, 본 명세서에 기술된 폴리펩타이드 및 단백질의 변종 또는 유도체일 수 있다.

[0867] IX. 전달 장치 및 키트

[0868] [835] 특정 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상에게 전달하기 위한, 본 발명의 물질의 하나 이상의 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 포함하는 장치에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 전달 장치는 정맥 내, 피하, 근육 내 또는 복강 내 주입; 경구 투여; 경피 투여; 폐 또는 점막 투여; 임플란트, 삼투 펌프, 카트리지 또는 마이크로 펌프에 의한 투여; 또는 숙련자가 인정하는 다른 수단을 포함하는, 다양한 전달 방법으로 본 발명의 물질의 조성물을 환자에게 투여하는데에 사용될 수 있다.

[0869] [836] 또한 본 발명의 범위 내에는 본 발명의 물질의 적어도 하나의 조성물을 포함하는 키트, 및 선택적으로, 사용을 위한 포장 및 사용설명서가 있다. 키트는 약물 투여 및/또는 진단 정보 수집에 유용할 수 있다. 본 발명의 키트는 선택적으로 적어도 하나의 추가 시약(예를 들어, 표준품(standards), 마커 등)을 포함할 수 있다. 키트에는 일반적으로 키트 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨이 포함된다. 키트는 샘플 또는 대상으로부터 세포 유형(예를 들어 종양 세포)을 검출하거나, 환자가 화합물, 조성물, 또는 본 명세서에서 기재된 것과 같은 본 발명의 관련 방법을 사용하는 치료 전략에 반응하는 군에 속하는지 여부를 진단하기 위한 시약 및 기타 도구를 더 포함할 수 있다.

[0870] X. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그의 약학적 조성물 및/또는 진단 조성물을 사용하는 방법

[0871] [837] 일반적으로, 본 발명의 목적은 특정 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 또는 본 명세서에서 언급된 또 다른 병리학적 질환과 같은, 질병, 장애, 및 질환의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는, 약리학적 활성제뿐만 아니라, 이를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 따라서, 본 발명은 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물(cargo)을 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달, 특정한 세포의 표적된 사멸, 진단 정보 수집, 및 본 명세서에 기재된 질병, 장애, 및 질환를 치료하기 위한 특정한 pMHC로 표적 세포의 세포 표면 및/또는 표적 세포의 특정한 내부 구획의 표지를 위한, 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및 진단 조성물의 사용 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 암, 암 개시, 종양 개시, 전이, 및/또는 암 질병 재발을 예방 또는 치료하기 위한 면역요법으로서 사용될 수 있다.

[0872] [838] 특히, 당업계에 현재 공지된 작용제, 조성물, 및/또는 방법과 비교하여 특정 이점을 갖는 약리학적 활성제, 조성물, 및/또는 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다. 따라서, 본 발명은 특정 단백질 서열을 특징으로 하는 세포-표적화 분자 및 그의 약학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, SEQ ID NO: 4-255, 259-278, 및 288-748의 어느 아미노산 서열이라도 하기의 방법에서, 또는 예를 들어, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, US2015/259428, US2014/965882, WO 2016/196344, WO 2017/019623, 및 WO 2018/106895에 기재된 것과 같은 다양한 방법과 같이, 숙련자에게 공지된 세포-표적화 분자를 사용하기 위한 어느 방법에서라도 사용되는 세포-표적화 분자의 구성요소로서 특별히 사용될 수 있다.

[0873] [839] 본 발명은 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 세포에 전달하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 시험관 내 또는 체내에서, 상기 세포에 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 접촉 단계 후에, 시험관 내 세포 배양물 또는 살아있는 척삭동물 체내에서, 예를 들어 CD8+ T-세포 및/또는 CTL과 같은, 면역 세포에 의한 세포의 세포간 결합을 야기한다. 유기체 내의 표적 세포에 의한 CD8+ T-세포 에피토프의 제시는 표적 세포 및/또는 유기체 내의 일반적인 위치에 대해 왕성한 면역 반응의 활성화를 야기할 수 있다. 그러므로 제시를 위한 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 표적된 전달은 치료법 및/또는 백신접종 전략 동안 CD8+ T-세포 반응을 활성화시키는 메커니즘으로서 이용될 수 있다.

[0874] [840] 본 발명은 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 척삭동물 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달하는 방법을 제공하고, 이 방법은 시험관 내 또는 체내에서, 세포에 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 접촉 단계 후에, 시험관 내 세포 배양물 또는 살아있는 척삭동물 체내에서, 예를 들어 CD8+ T-세포 및/또는 CTL과 같은, 면역 세포에 의한 세포의 세포간 결합을 야기한다.

[0875] [841] 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용한 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 전달은 표적 세포가 세포 표면상에서 MHC 클래스 I 분자와 연관하여 에피토프-펩타이드를 제시하도록 유도하는데에 사용될 수 있다. 척삭동물 내에서, MHC 클래스 I 복합체에 의한 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프의 제시는 제시 세포를 CTL-매개 세포용해에 의한 사멸을 위해 감작시킬 수 있고(sensitize), 면역 세포가 미세환경을 변경시키도록 유도할 수 있고, 그리고 척삭동물 내의 표적 세포 부위에 더 많은 면역 세포의 동원을 위해 신호를 보낼 수 있다. 그러므로 본 발명의 세포-표적화 분자, 및 그의 조성물은 하나의 세포 또는 세포들에 본 발명의 세포-표적화 분자를 접촉시켰을 때 특정한 세포-유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있고 그리고/또는 척삭동물에서 면역 반응을 자극시키는데 사용될 수 있다.

[0876] [842] 예를 들어, 공지된 바이러스 항원으로부터와 같이, MHC 클래스 I 에피토프를 세포-표적화 분자로 조작함으로써, 면역-자극 항원의 표적된 전달 및 제시는 척삭동물 면역 세포, 예를 들어 시험관 내, 및/또는 체내 척삭동물 면역계의 유익한 기능(들)을 이용하고 지시하는데에 사용될 수 있다. 이는 세포-표적화 분자를 예를 들어, 혈관 내강과 같은, 세포외 공간으로 외인적으로 투여한 다음, 세포-표적화 분자가 표적 세포를 발견하여 세포에 진입하고, 그리고 세포내에서 그의 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달하게 하는 것으로서 달성될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 이러한 CD8+ T-세포 에피토프 화물 전달 및 MHC 클래스 I 제시 기능의 적용은 광범위하다. 예를 들어, 세포로의 CD8+ 에피토프 화물의 전달 및 척삭동물의 세포에 의해 전달된 에피토프의 MHC 클래스 I 제시는 CD8+ 이펙터 T-세포의 세포간 결합을 야기할 수 있고, 그리고 CTL(들)이 표적 세포를 사멸시키고 그리고/또는 면역-자극 사이토카인을 분비하는 것을 유도할 수 있다.

[0877] [843] 본 발명의 특정 구체예는 면역치료적 방법이고, 상기 방법은 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적

조성물을 그가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 면역치료적 방법은 환자의 유익한 면역 반응을 자극하는 것으로, 질병, 장애, 및/또는 질환(예를 들어, 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및/또는 미생물 감염과 같은)을 치료하는 방법이다.

[0878] [844] 본 발명의 특정 구체예는 암을 치료하기 위한 면역치료적 방법이고, 상기 방법은 이가 필요한 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구체예에서, 상기 방법은 환자에게 보조제 및/또는 미생물군유전체-변경제(microbiome-altering agent)를 투여하는 추가적인 단계를 포함한다(예를 들어, Vetizou M et al., *Science* 350: 1079-84 (2015); Ayelet S et al., *Science* 350: 1084-9 (2015); US2015/352206; WO2016/063263 참조).

[0879] [845] 본 발명은 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 척삭동물의 표적 세포에 전달하고 면역 반응을 야기하는 면역치료적 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물을 척삭동물에 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 면역 반응은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포간 면역 세포 반응이다: 사이토카인(들)의 CD8+ 면역 세포 분비, 표적 세포에서의 CTL 유발 성장 정지, 표적 세포의 CTL 유발 괴사, 표적 세포의 CTL 유발 세포자멸사, 조직 유전자 좌 내에서의 비특이적 세포 사멸, 분자간 에피토프 확산, 악성 세포 유형에 대한 면역 내성 파괴, 및 악성 세포-유형에 대한 지속적인 면역을 획득하는 척삭동물(예를 들어, Matsushita H et al., *Cancer Immunol Res* 3: 26-36(2015) 참조). 이러한 면역 반응은 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 검출되고 그리고/또는 정량화될 수 있다. 예를 들어, CD8+ 면역 세포는 예를 들어, IFN-γ, 종양 괴사 인자 알파(TNFα), 대식세포 염증 단백질-1 베타(MIP-1β), 및 IL-17, IL-4, IL-22, 및 IL-2와 같은 인터류킨과 같은, 면역자극성 사이토카인을 방출할 수 있다(예를 들어, 하기의 실시예; Seder R et al., *Nat Rev Immunol* 8: 247-58 (2008) 참조). IFN-γ는 MHC 클래스 I 분자 발현을 증가시키고, 그리고 신생 세포를 CTL-매개 세포 사멸에 감작시킬 수 있다(Vlkova V et al., *Oncotarget* 5: 6923-35(2014)). 염증성 사이토카인은 사이토카인 방출 세포에 대한 관련되지 않은 TCR 특이성을 가지는 방관자 T-세포를 자극할 수 있다(예를 들어, Tough D et al., *Science 272*: 1947-50(1996) 참조). 활성화된 CTL은 근위 세포의 현재 펩타이드-MHC 클래스 I 복합 레퍼토리에 관계없이 에피토프-MHC 클래스 I 복합체 제시 세포에 근위한 세포를 무차별적으로 사멸시킬 수 있다(Wiedemann A et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10985-90(2006)). 그러므로 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 면역 반응은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포간 면역 세포 반응이다: 근위 세포는 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 어느 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 전시하지 않고, 그리고 사멸된 근위 세포(들)에 물리적으로 결합된 세포-표적화 분자의 결합 영역의 어느 세포외 표적 생체분자의 존재에도 상관없이, 면역 세포에 의해 매개되는 근위 세포 사멸.

[0880] [846] CTL-용해된 세포에서 비-자기 에피토프의 존재는, 표적 세포든 또는 단순히 표적 세포에 근위한 세포든, 분자간 에피토프 확산의 메커니즘을 통해 표적 세포에서 비-자기 에피토프의 인식을 포함하여, 면역계에 의해 이물질로 인식 및 표적될 수 있다(McCluskey J et al., *Immunol Rev* 164: 209-29(1998); Vanderlugt C et al., *Immunol Rev* 164: 63-72(1998), Vanderlugt C, Miller S, *Nat Rev Immunol* 2: 85-95(2002) 참조). 근위 세포는, 예를 들어 암 연관 섬유모세포, 중간엽 줄기세포, 종양-연관 내피 세포, 및 미숙 골수-유래 억제 세포와 같은, 비-신생 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 암세포는 코딩 서열(coding sequence)에서 평균적으로 25 내지 500개의 비유사 돌연변이를 가질 수 있다(예를 들어, Fritsch E et al., *Cancer Immunol Res* 2: 522-9(2014) 참조). 암 유발 및 비-유발 돌연변이 모두 세포 당 다수의 비-자기 에피토프에 해당되는 암세포의 돌연변이 계(mutational landscape)의 일부이고, 그리고 평균의 종양은 10개 이상의 비-자기 에피토프를 가질 수 있다(예를 들어, Segal N et al., *Cancer Res* 68: 889-92(2008) 참조). 예를 들어, 종양 단백질 p53의 돌연변이 형태는 비-자기 에피토프를 함유할 수 있다(예를 들어, Vigneron N et al., *Cancer Immun* 13: 15(2013) 참조). 그에 더하여, 돌연변이된 자기-단백질과 같은, 비-자기 에피토프의 존재는 새로운 에피토프(들)에 특이적인 기억 세포의 생산을 야기할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예가 표적된 조직 유전자 좌에서의 수지상 세포 샘플추출을 증가시킬 수 있기 때문에, 면역계를 세포내 항원과 교차-프라이밍하는(cross-priming) 확률이 증가될 수 있다(예를 들어 Chiang C et al., *Expert Opin Biol Ther* 15: 569-82(2015) 참조). 그러므로 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 세포-표적화 분자 전달 및 그 에피토프의 MHC 클래스 I 제시의 결과로서, 비-자기 에피토프를 함유하는 표적 세포 및 그 외 근위 세포는, 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프 외의 비-자기 에피토프를 통한 것을 포함하여, 면역계에 의해 거부될 수 있다. 그러한 메커니즘은, 예를 들어 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현하지 않는 종양 세포에 대한 항종양 면역을 유도할 수 있다.

[0881] [847] 사이토카인 분비 및/또는 T-세포 활성화를 포함하는 면역 반응은 척삭동물 내의 유전자 좌의 면역-미세환

경의 조절을 야기할 수 있다. 본 발명의 방법은, 예를 들어 종양-연관 대식세포, T-세포, T 도움 세포, 항원 제시 세포, 및 자연 살해 세포와 같은, 면역 세포에 대한 조절 항상성(regulatory homeostasis)을 변화시키기 위해 척삭동물 내의 조직 유전자 좌의 미세환경을 변화시키는 데 사용될 수 있다.

[0882] [848] 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 방법은 척삭동물 대상에서 항-암세포 면역을 강화시키고 그리고/또는 예를 들어, 기억 T-세포의 발달 및/또는 종양 미세환경에 대한 변경에 의해서와 같이, 척삭동물의 지속성 항-종양 면역을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0883] [849] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물의 특정 구체예는 더 큰 강도로 유전자 좌를 감시하고(police) 그리고/또는 예를 들어 아네르기 유발 신호와 같은 면역-억제 신호를 완화하도록 면역계를 자극하기 위해 비-자기, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 제시 세포로 척삭동물 내의 유전자 좌를 "시딩"하는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 이 "시딩(seeding)" 방법의 특정의 또 다른 구체예에서, 유전자 좌는 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위이다. 본 발명의 이 "시딩" 방법의 특정 구체예에서, 비-자기, CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 이미 제시되지 않은 펩타이드, 표적 세포에 의해 발현되는 어느 단백질 내에도 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포의 단백질체 또는 전사체 내에 존재하지 않는 펩타이드, 파종될 부위의 세포외 미세환경에 존재하지 않는 펩타이드, 및 표적화될 종양 덩어리 또는 감염 조직 부위에 존재하지 않는 펩타이드.

[0884] [850] 이 "시딩" 방법은 면역 세포에 의한 세포간 인식 및 후속(downstream) 면역 반응의 활성화를 위해 하나 이상의 MHC 클래스 I 제시된 T-세포 에피토프(pMHC I)로 척삭동물 내에서 하나 이상의 표적 세포를 표지하는 기능을 한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포 내재화, 세포 내 라우팅, 및/또는 MHC 클래스 I 에피토프 전달 기능을 이용함으로써, 전달된 CD8+ T-세포 에피토프를 전시하는 표적 세포는 척삭동물의 면역 세포의 면역감시(immunosurveillance) 메커니즘에 의해 인식될 수 있고 그리고 예를 들어 CTL과 같은, CD8+ T-세포에 의한 제시 표적 세포의 세포간 결합을 야기한다. 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 이러한 "시딩" 방법은 예를 들어, 분자간 에피토프 확산 및/또는 인공적으로 전달된 에피토프와 대조적으로 내인성 항원의 제시에 근거한 표적 세포에 대한 면역-내성의 결과로서, 세포-표적화 분자-전달 T-세포 에피토프(들)을 제시하는지에 상관없이 표적 세포의 면역 세포 매개 사멸을 자극할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 이 "파종" 방법은 미접촉(naive) T-세포에 의해 이물질로 인식되거나 그리고/또는 기억 T-세포에 의해 이미 비-자기(즉 회상 항원)로 인식될 수 있는 에피토프의 검출에 근거하여, 예를 들어 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위와 같은, 파종된 미세환경 내에서 세포에 대한 적응적 면역 반응을 유도하는 것으로 예방접종 효과(새로운 에피토프(들) 노출) 및/또는 예방접종-추가접종량 효과(에피토프 재-노출)를 제공할 수 있다. 이 "시딩" 방법은 또한 척삭동물 내의 세포 집단, 종양 덩어리, 병든 조직 부위, 및/ 또는 감염된 조직 부위를 표적하기 위해 면역-내성의 붕괴를 유도할 수 있다.

[0885] [851] 척삭동물 내의 부위 또는 유전자 좌에서 죽어가는 또는 괴사성 종양 세포의 존재는 국소화된 면역 자극 효과를 야기할 수 있다. 예를 들어 죽어가는 또는 괴사성 종양 세포는, 예를 들어 고속 이동군 단백질(high mobility group proteins) 및/또는 ATP와 같은 인자를 방출할 수 있고, 이는 면역 세포의 면역원성 성숙을 자극하는 것으로 이어질 수 있다. 종양 유전자 좌의 시딩은 종양 세포의 원형질 막 상에서 ER 단백질(예를 들어 칼레티큘린)의 이소상 발현을 유발시키거나 또는 증가시킬 수도 있고, 이는 그 부위에서 MHC 클래스 항원 제시 및 종양 세포의 식세포 작용을 촉진/증가시킬 수 있는 것으로 이어진다.

[0886] [852] 하나 이상의 항원성 및/또는 면역원성 CD8+ T-세포 에피토프로 척삭동물 내 유전자 좌의 파종을 포함하는 본 발명의 특정 방법은 예를 들어, 본 발명의 조성물과 사이토카인, 박테리아 생성물, 또는 식물 사포닌과 같은 하나 이상의 면역 보조제의 동시-투여와 같이, 특정 항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 국소적으로 또는 전신적으로 투여되는 면역 보조제의 투여와 조합될 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 면역 보조제의 다른 예는 예를 들어, 백반(alums), 수산화알루미늄, 광물유, 스쿠알렌, 파라핀유, 땅콩기름, 및 티메로살과 같은, 알루미늄 염 및 기름을 포함한다.

[0887] [853] 본 발명의 특정 방법은 척삭동물에서 미접촉 CD8+ T-세포의 면역원성 교차-제시 및/또는 교차-프라이밍을 촉진하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 방법에 있어서, 사멸되고 있거나 또는 사멸된 표적 세포에 있는 세포내 항원의 면역감시 메커니즘에 대한 노출이 촉진되도록, 교차-프라이밍은 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 야기된 표적 세포의 사멸, 및/또는 사멸의 방식으로서 발생한다.

[0888] [854] 다수의 이종 CD8+ T-세포 에피토프(화물로서 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이 구성요소의 포매된 또는 삽입된 영역으로서)가 본 발명의 단일의 세포-표적화 분자에 의해 전달될 수 있기 때문에, 본 발명의 세포-표적

화 분자의 하나의 구체예는 예를 들어, 상이한 HLA 대립유전자를 가진 인간과 같은, 상이한 MHC I 클래스 분자 변종을 갖는 동일한 종의 상이한 별개의 척삭동물에서 치료적으로 효과적일 수 있다. 본 발명의 특정 구체예의 이 능력은 MHC 클래스 I 분자 다양성 및 다형성(polymorphisms)에 근거한 대상의 상이한 하위-집단에서 상이한 치료 효과를 갖는 상이한 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 단일 세포-표적화 분자 내에서 결합을 허용할 수 있다. 예를 들어, 인간 MHC 클래스 I 분자인 HLA 단백질은, 예를 들어 아프리카인(사하라 이남 아프리카인), 아메리카 원주민, 코카서스 인종(Caucasoid), 몽골인(Mongoloid), 뉴기니인(New Guinean) 및 호주인(Australian), 또는 태평양 섬 주민(Pacific islander)과 같은, 유전적 가계(genetic ancestry)에 근거하여 사람마다 다르다.

[0889] [855] CMV 항원으로부터 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 전달할 수 있는 본 발명의 세포-표적화 분자는, 인구의 다수가 CMV 항원에 반응하도록 준비된 CD8+ T-세포의 특정한 세트를 갖고 그리고 평생 동안 무증상으로 남기 위해 만성 CMV 감염을 끊임없이 억제하기 때문에, 특히 효과적일 수 있다. 또한, 노인들은 예를 들어, CMV에 대한 잠재적으로 보다 더 집중적인 면역 감시 및 T-세포 항원 수용체 레퍼토리의 조성물 및 더 나이가 많은 노인에서의 상대적인 CTL 수준으로 보여지는 바와 같이, CMV에 관한 적응 면역계의 연령-관련 변화로 인해 CMV CD8+ T-세포 에피토프에 더 빠르고 강력하게 반응할 수 있다(예를 들어, Koch S et al., *Ann N Y Acad Sci* 1114: 23-35(2007); Vescovini R et al., *J Immunol* 184: 3242-9(2010); Cicin-Sain L et al., *J Immunol* 187: 1722-32(2011); Fulop T et al., *Front Immunol* 4: 271(2013); Pawelec G, *Exp Gerontol* 54: 1-5(2014) 참조).

[0890] [856] 본 발명은 시험관 내 또는 체내에서, 세포에 본 발명의 세포-표적 분자, 또는 약학적 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 사멸 방법을 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 청구된 물질의 조성물 중 하나를 하나의 세포 또는 세포들에 접촉시켰을 때 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 암세포, 감염된 세포, 및/또는 혈구(hematological cells)를 포함하는 혼합물과 같은, 상이한 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 상이한 세포 유형의 혼합물에서 암세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 약학적 조성물은 이식-전(pre-transplantation) 조직과 같은, 상이한 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 치료 목적을 위해 투여-전 조직 물질과 같은, 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 바이러스 또는 미생물에 의해 감염된 세포를 선택적으로 사멸시키거나, 그렇지 않으면 세포 표면 생체분자와 같은, 특정 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 선택적으로 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자, 및 약학적 조성물은 예를 들어, 시험관 내 또는 체내에서 조직으로부터 원하지 않는 세포 유형을 고갈시키는 용도, 항바이러스제로서의 용도, 항기생충제로서의 용도, 및 이식 조직으로부터 원하지 않는 세포 유형을 제거하는 용도를 포함하는 다양한 용도를 갖는다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물은 치료 목적을 위한 투여-전 조직 물질, 예를 들어 이식-전 조직과 같은, 상이한 세포-유형의 혼합물에서 특정 세포-유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 바이러스 또는 미생물에 의해 감염된 세포를 선택적으로 사멸시키거나, 그렇지 않으면 세포 표면 생체분자와 같은, 특정한 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 선택적으로 사멸시키는데에 사용될 수 있다.

[0891] [857] 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 세포를 사멸시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 환자에게 적어도 하나의 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물의 특정 구체예는 감염된 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화하는 것으로 환자의 감염된 세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다.

[0892] [858] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물은 암 또는 종양 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화하는 것으로 환자의 암세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다. "암세포" 또는 "암성 세포(cancerous)"라는 용어는 비정상적으로 촉진 및/또는 조절되지 않은 방식으로 성장하고 분화하는 다양한 종양 세포를 의미하고 당업자에게는 명백한 의미일 것이다. "종양 세포"라는 용어는 악성 및 비-악성 세포를 모두 포함한다. 일반적으로 암 및/또는 종양은 치료 및/또는 예방에 적합한 질병, 장애, 또는 질환으로 정의될 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물로부터 이익을 얻을 수 있는 암세포 및/또는 종양 세포로 구성된 암 및 종양(악성 또는 비-악성)은 당업자에게 명백할 것이다. 신생 세포는 조절되지 않은 성장, 분화 부족, 국소 조직 침범, 혈관형성 및 전이 중 하나 이상과 흔히 연관된다. 특정 암세포 및/또는 종양 세포를 표적으로 하는 본 발명의 방법 및 조성물로부터 이익을 얻을 수 있는 암 및/또는 종양(악성 또는 비-악성)으로 인한 질병, 장애, 및 질환은 숙련자에게 명백할 것이다.

[0893] [859] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 조성물의 특정 구체예는 일반적으로 천천히 분열하고 화학요법 및 방사선과 같은 암 치료에 내성이 있는 암 줄기세포, 종양 줄기세포, 악성-전(pre-malignant) 암-개시 세포, 및 종양-개시 세포를 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML)은 AML 줄기세포 및/또는 휴면 AML 전구 세포를 사멸시키는 것으로 본 발명으로 치료될 수 있다(예를 들어, Shlush L et al., *Blood* 120: 603-12 (2012) 참조). 암 줄기세포는 흔히 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예의 특정 결합 영역의 표적이 될 수 있는, 예를 들어, 본 명세서에 열거된 CD44, CD200, 등과 같은, 세포 표면 표적을 과발현한다(예를 들어, Kawasaki B et al., *Biochem Biophys Res Commun* 364: 778-82 (2007); Reim F et al., *CancerRes* 69: 8058-66 (2009) 참조).

[0894] [860] 시가 독소 A 서브유닛 기반 작용 메커니즘으로 인해, 본 발명의 물질의 조성물은 예를 들어, 화학요법, 면역요법, 방사선, 줄기세포 이식, 및 면역 체크포인트 억제제와 같은, 다른 치료법과 조합으로, 또는 보완적인 방식으로 더 효과적으로 사용되거나, 그리고/또는 화학내성/방사선-내성 및/또는 휴식기(resting) 종양 세포/종양 개시 세포/줄기세포에 대해 효과적일 수 있다. 유사하게, 본 발명의 물질의 조성물은 동일한 질병 장애 또는 질환에 대한 동일한 에피토프 상에, 비-중첩, 또는 상이한 표적 이외의 것을 표적으로 하는 다른 세포-표적화된 치료법과 병용하는 방법으로 보다 효과적으로 사용될 수 있다.

[0895] [861] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물의 특정 구체예는 면역 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화하는 것으로 환자의 면역 세포(건강하든 또는 악성이든)를 사멸시키는 데에 사용될 수 있다.

[0896] [862] 악성 및/또는 신생 세포의 세포 집단(예를 들어 골수)을 제거(purging)하고 그 뒤에 표적-세포-제거 물질을 환자에게 재주입하기 위한 목적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물을 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0897] [863] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물을 그가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 질병, 장애, 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법을 사용하여 치료할 수 있는 예상되는 질병, 장애, 및 질환은 암, 악성 종양, 비-악성 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염을 포함한다. 본 발명의 조성물의 "치료적 유효 투여량"의 투여는 질병 증상의 중증도의 감소, 질병 증상이 없는 기간의 빈도 및 기간의 증가, 또는 질병 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 야기할 수 있다.

[0898] [864] 본 발명의 조성물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료받는 대상의 유형, 및 고려 중인 특정 환자의 신체적 특징에 좌우될 것이다. 이 양을 결정하는 이러한 요인 및 그의 관계는 의학 분야의 숙련된 의사에게 공지되어 있다. 이 양 및 투여 방법은 최적의 효능을 달성하도록 조정될 수 있고, 체중, 식습관, 동시에 투여되는 약(concurrent medication) 및 그 외의 의료 기술 분야의 숙련자에게 공지된 것과 같은 요인에 좌우될 수 있다. 인간에게 쓰기에 가장 적합한 투약량 및 투약요법은 본 발명에 의해 얻어진 결과로 유도(guide)될 수 있고, 적절히 설계된 임상 시험에서 확인될 수 있다. 효과적인 투여량 및 치료 프로토콜은 실험동물에서 낮은 투여량으로 시작한 다음 효과를 모니터하면서 투여량을 증가시키고, 투여요법을 체계적으로 변화시키는 통상적인 수단에 의해 결정될 수 있다. 주어진 대상에 대한 최적의 투여량을 결정할 때 임상의에 의해 많은 요인들이 고려될 수 있다. 이러한 고려사항은 숙련자에게 공지되어 있다.

[0899] [865] 허용가능한 투여 경로는 에어로졸, 장, 비강, 안과, 구강, 비경구, 직장, 질, 또는 경피(예를 들어 크림, 겔 또는 연고의 국소 투여, 또는 경피 패치에 의해)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 기술분야에 공지된 어느 투여 경로라도 의미할 수 있다. "비경구 투여"는 전형적으로 안와하의(infraorbital), 주입(infusion), 동맥내의, 낭 내의, 심장 내의, 피 내의, 근육 내의, 복강 내의, 폐 내의, 척수 내의, 흉골 내의, 척추강 내의, 자궁 내의, 정맥 내의, 지주막하, 피막하, 피하, 점막경유, 또는 기관경유 투여를 포함하는, 의도된 활성 부위에서의 주입 또는 전달(communication)과 관련된다.

[0900] [866] 본 발명의 약학적 조성물의 투여를 위해, 투여량 범위는 일반적으로 대상의 체중의 약 0.001 내지 10mg/kg, 그리고 더 일반적으로는 0.001 내지 0.5mg/kg일 것이다. 예시적인 투여량은 0.01mg/kg 체중, 0.03mg/kg 체중, 0.07mg/kg 체중, 0.9mg/kg 체중 또는 0.1mg/kg 체중 또는 1 내지 10mg/kg의 범위 내일 수 있다. 예시적인 치료법은 1일에 1회 또는 2회 투여, 또는 1주에 1회 또는 2회 투여, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 2 또는 3개월에 1회 또는 3 내지 6개월에 1회 투여이다. 특정 환자에 대한 치료효과를 극대화하기 위해, 숙련된 의료 전문가가 필요에 따라 투여량을 선택하고 재조정할 수 있다.

[0901] [867] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 동일한 환자에게 여러 번 투여될 것이다. 단일 투여 사이의 간격은, 예를 들어, 2일 내지 5일, 매주, 매월, 2 또는 3개월마다, 6개월마다, 또는 1년마다가 될 수 있다. 투여 간격은 또한 대상 또는 환자의 혈중 농도 또는 그 외 마커를 조절하는 것을 기준으로, 불규칙할 수 있다. 본 발명의 조성물에 대한 투여 요법은 1mg/kg 체중 또는 3mg/kg 체중으로 조성물을 2 내지 4주에 6회 투여한 다음, 1mg/kg 체중 또는 3mg/kg 체중의 조성물을 3달마다 투여하는 정맥 내 투여를 포함한다.

[0902] [868] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에 공지된 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여, 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 숙련자가 알 수 있는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 투여 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및 진단 조성물에 대한 투여 경로는 예를 들어 정맥 내, 근육 내, 피내, 복강 내, 피하, 척추, 또는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것과 같은 그 외 비경구 투여 경로를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및 진단 조성물은 국소, 상피 또는 예를 들어, 비강 내, 경구, 질 내, 직장 내, 혀 밑, 또는 국소적인 것 같은 점막 투여 경로와 같이, 비-경구적 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0903] [869] 본 발명의 치료용 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물은 당업계에 공지된 하나 이상의 다양한 의료 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 하나의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 무바늘(needleless) 피하 주사 장치로 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 공지된 임플란트 및 모듈의 예는 당업계에 공지된 것으로, 예를 들어, 제어된 속도 전달을 위한 이식형 미세-주입펌프; 피부를 통해 투여하기 위한 장치; 정확한 주입 속도로 전달하기 위한 주입펌프; 지속적인 약물 전달을 위한 가변유동 이식형 주입장치; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 포함한다. 이들 및 다른 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈은 숙련자에게 공지되어 있다.

[0904] [870] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 단독으로 또는 다른 화합물 또는 약학적 조성물과 조합하여, 시험관 내 또는 치료가 필요한 환자와 같은 대상의 체내에서, 세포 집단에 투여될 때 강력한 세포-사멸 활성을 보일 수 있다. 특정 세포-유형에 고친화성 결합 영역을 사용한 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물과 관련된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 전달을 목적으로 하는 것으로, 시가 독소 이펙터 및/또는 CD8+ T-세포 에피토프 제시 매개 세포-사멸 활성은 특정 암세포, 신생 세포, 악성 세포, 비-악성 종양 세포, 또는 감염된 세포와 같은, 유기체 내의 특정 세포-유형을 특이적으로 그리고 선택적으로 사멸시키도록 제한될 수 있다.

[0905] [871] 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제 또는 진단제와 조합하여 투여될 수 있다. 병용 요법은 치료하고자 하는 특정 환자, 질병 또는 질환에 기초하여 선택된 적어도 하나의 다른 치료제와 조합된, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 다른 이러한 제제의 예는 특히 세포독성의 항암 또는 화학요법제, 항염증제 또는 항증식제, 항균제 또는 항바이러스제, 성장 인자, 사이토카인, 진통제, 치료적으로 활성인 소분자 또는 폴리펩타이드, 단쇄 항체, 전형적(classical) 항체 또는 그 단편, 또는 하나 이상의 신호전달 경로를 조절하는 핵산 분자, 및 치료 또는 예방 치료 요법을 보완하거나 또는 그 외에 유익할 수 있는 유사한 조절 치료 분자를 포함한다.

[0906] [872] 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물로 환자를 치료하는 것은 표적 세포의 세포 사멸 및/또는 표적 세포의 성장 억제를 바람직하게 유도한다. 이와 같이, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그를 포함하는 약학적 조성물은, 특히 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 감염된 세포와 같은, 표적 세포의 사멸 또는 제거가 유익할 수 있는 다양한 병리학적 장애의 치료 방법에 유용할 것이다. 본 발명은 신생 및/또는 특정 세포-유형의 원하지 않는 증식을 포함하는, 세포 증식을 억제하고 세포 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0907] [873] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 암, 종양(악성 및 비-악성), 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염을 치료 또는 예방하는데에 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 체외 방법은 상기 체내 방법과 조합하여 골수 이식 수용자에서의 거부반응을 치료 또는 예방하고, 면역학적 내성을 달성하는 방법을 제공할 수 있다.

[0908] [874] 또 다른 측면에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물의 특정 구체예는 내분비 조절제이고, 이는 내분비샘 분비저하, 내분비샘 과다분비 및/또는 내분비샘 종양으로 인해 발생한 내분비 장애의 획득(acquisition), 발달, 또는 결과를 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다. 특정의 또 다른 구체예에서는 본 발명의 세포-표적화 분자가 호르몬 또는 호르몬 유사체인 결합 영역을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서는 본 발명의 세포-표적화 분자가 내분비샘 세포를 표적화하고 사멸시키는 것으로 내분비샘 과다분비를 감소시키는 방법에 사용된다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물은 필요로하는 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 내분비 질환을 치료하는 방법에

사용될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서는 치료될 질병이 갑상선 기능 항진증 및/또는 부갑장선 기능 항진증이다.

[0909] [875] 특정 구체예에서 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 면역조절제이고, 이는 면역 장애의 획득, 발달, 또는 결과를 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다. 특정의 또 다른 구체예에서는 본 발명의 세포-표적화 분자가 T-세포 수용체(TCR)인 세포외 표적 생체분자를 결합시키는 결합 영역을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서는 본 발명의 세포-표적화 분자가 MHC 클래스 I 4합체인 결합 영역을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서는 본 발명의 세포-표적화 분자가 자가면역 장애에 수반된 특정한 CD8+ 세포독성 T 림프구(들)의 활성 및/또는 생존력(viability)을 감소시키는 방법에 사용된다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물은 필요로하는 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 면역 장애를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서 치료될 장애는 CD8+ 세포독성 T 림프구에 의한 조직 파괴, 예를 들어 동종이식-관련 질병에 의해 발생한 것이다.

[0910] [876] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 일반적으로 항신생물제이고, 이는 암 또는 종양 세포의 성장을 억제하고 그리고/또는 사멸을 야기하는 것으로 신생 또는 악성 세포의 발달, 성숙, 또는 확산을 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 인간과 같은, 포유동물 대상에서 악성종양 또는 신생물 및 기타 혈액 세포 연관 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 이가 필요한 대상에게 본 발명의 치료적 유효량의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0911] [877] 또 다른 측면에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물의 특정 구체예는 항균제이며, 이는 바이러스, 박테리아, 곰팡이, 프리온(prion), 또는 원생동물에 의해 야기되는 것과 같은, 미생물성 병원성 감염의 획득, 발달, 또는 결과를 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다.

[0912] [878] 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물은 이가 필요한 환자에게 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 방법의 특정 구체예에서, 치료되는 암은 골암(다발성 골수종 또는 유잉 육종과 같은), 유방암, 중추/말초 신경계 암(뇌암, 신경섬유종증, 또는 교아종과 같은), 소화기암(위암 또는 대장암과 같은), 생식세포 암(난소암 및 고환암과 같은), 선암(췌장암, 부갑상선암, 크롬친화성세포종, 침샘암, 또는 갑상선암과 같은), 두경부암(비인두암, 구강암, 또는 인두암과 같은), 혈액암(백혈병, 림프종, 골수종과 같은), 신장-요로암(신장암 및 방광암과 같은), 간암, 폐/흉막암(중피종, 소세포 폐암종, 또는 비-소세포 폐암종과 같은), 전립선암, 육종(혈관육종, 섬유육종, 카포시육종, 또는 활막육종과 같은), 피부암(기저세포암, 편평상피암, 또는 흑색종과 같은), 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0913] [879] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 필요한 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 면역 장애를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 방법의 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병과 연관된 염증과 관련된다: 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 자폐증, 심장발생, 크론병, 당뇨병, 홍반(erythematosus), 위염, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독 증후군, HIV-관련 질병, 홍반성 루푸스, 림프세포증식질환, 다발성 경화증, 중증근육무력증, 신경염증, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 전신홍반루푸스, 궤양성 대장염, 및 혈관염.

[0914] [880] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자를 암, 종양, 기타 성장 이상, 면역 장애, 및/또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물 또는 약제의 구성요소로 사용하는 것이 있다. 예를 들어, 환자의 피부 상에 존재하는 면역 장애는 염증을 감소시키기 위한 노력으로 그러한 약제로 치료될 수 있다. 다른 예에서, 피부 종양은 종양 크기를 감소시키거나 또는 종양을 완전히 제거하기 위한 노력으로 그러한 약제로 치료할 수 있다.

[0915] [881] 본 발명의 특정 구체예 중에는 질병, 질환 및/또는 장애에 관한 정보 수집 목적을 위하여, 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 사용하는 방법이 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자는 특정 pMHC I에 대해 특이적인 항체를 사용하여 종양세포에 의한 pMHC I 제시의 영상화(imaging)를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자로 처리된 후 그러한 표지된 표적 세포의 검출은 표적된 세포 유형의 항원 처리(processing) 수행능력 및 MHC 클래스 I 제시에 관한 판독을 제공할 수 있을뿐만 아니라, 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단 변종으로부터의 판독과 결합되었을 때 표적 세포의 집단 내에서 그러한 적격 세포(competent cell)의 퍼센트를 제공할 수 있다.

[0916] [882] 본 발명의 특정 구체예 중에는 질병, 질환 및/또는 장애에 관한 정보 수집 목적으로 세포 유형의 존재를 검출하기 위해, 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 사용하는 방법이 있다. 상기 방법은 분석 또는 진단 기술로 분자를 검출하기 위해 세포를 진단학적으로 충분한 양의 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 것을 포함한다. "진단학적으로 충분한 양"이라는 표현은 사용된 특정의 분석 또는 진단 기술로 정보 수집 목적을 위한 적절한 검출 및 정확한 측정을 제공하는 양을 의미한다. 일반적으로, 체내 진단 용도의 전체 유기체에 대한 진단학적으로 충분한 양은 각 대상의 대상 1kg 당 본 발명의 검출촉진제 연결 세포-표적화 분자의 0.01mg 내지 10mg 사이의 비-누적 투여량(non-cumulative dose)일 것이다. 전형적으로, 이러한 정보 수집 방법에 사용된 본 발명의 세포-표적화 분자의 양은 가능한 적게 제공될 것이지만 진단학적으로는 여전히 충분한 양이 될 것이다. 예를 들어, 유기체 내에서의 체내 검출을 위해, 대상에게 투여된 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 진단 조성물의 양은 실현 가능하게 최대한 낮은 양일 것이다.

[0917] [883] 검출촉진제와 조합된 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-유형 특이적 표적화는 본 발명의 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포를 검출 및 영상화하는 방법을 제공한다. 그렇지 않으면, 세포-표적화 분자로 전달된 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 전시(display)가 본 발명의 세포-표적화 분자를 내재화한 세포를 검출 및 영상화하는 방법을 제공할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 진단 조성물을 사용하는 세포의 영상화는 당업계에 공지된 어느 적합한 기술로라도 시험관 내 또는 체내에서 수행될 수 있다. 진단 정보는 유기체의 전신 영상화를 포함하는, 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하거나 또는 유기체로부터 채취된 체외 샘플을 사용하여 수집될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "샘플"이라는 용어는 혈액, 소변, 혈청, 림프액, 타액, 항문 분비물, 질 분비물, 및 정액과 같은 체액, 및 생검 절차에 의해 얻은 조직을 포함하나 이에 국한되지 않는 많은 것들을 의미한다. 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI), 광학적 방법(직접, 형광, 및 생물발광 영상화와 같은), 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 초음파, X-선 컴퓨터 단층촬영, 및 전술한 것들의 조합과 같은 기술에 의한 비침습적 생체 내 종양 영상화를 위해 다양한 검출촉진제가 사용될 수 있다(검토를 위해, Kaur S et al., *Cancer Lett* 315: 97-111 (2012) 참조).

[0918] [884] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 사용하여 신생 세포 및/또는 면역 세포의 내부를 표지하거나 또는 검출하는 방법이 있다(예를 들어, Koyama Y et al., *Clin Cancer Res* 13: 2936-45 (2007); Ogawa M et al., *Cancer Res* 69: 1268-72 (2009); Yang L et al., *Small* 5: 235-43 (2009) 참조). 이는 본 발명의 특정 세포-표적화 분자가 특정의 세포 유형의 내부 구획이 검출을 위해 표지되도록 특정의 준세포 구획으로의 역행 세포내 수송(retrograde intracellular transport)을 통해 특정의 세포 유형에 진입하고 그리고 세포 내에서 라우팅하는 능력에 근거한 것일 수 있다. 이는 환자 내에 제자리 세포(cells *in situ*) 상 또는 예를 들어 생검 물질과 같은 유기체로부터 제거된 세포 및 조직에 시험관 내에서 수행될 수 있다.

[0919] [885] 본 발명의 진단 조성물은 본 발명의 관련 약학적 조성물에 의해 잠재적으로 치료될 수 있는 질병, 장애, 또는 질환을 특징짓는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 물질의 구성은 환자가 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 조성물, 또는 본 명세서에 기술된 관련 방법을 사용하는 치료 전략에 반응하는 군에 속하는지 또는 본 발명의 전달 장치를 사용하는데에 적합한지의 여부를 결정하는데에 사용될 수 있다.

[0920] [886] 본 발명의 진단 조성물은 암과 같은 질병이 검출된 후, 원격 전이, 이질성, 및 암 진행의 단계를 모니터하는 것과 같이, 그를 더 잘 특성짓기 위해 사용될 수 있다. 질병 장애 또는 감염의 표현형 분석은 치료 결정을 내릴 때 예후와 예측을 도울 수 있다. 질병 재발에 있어서, 본 발명의 특정 방법은 국소 또는 전신 문제인지를 결정하는데에 사용될 수 있다.

[0921] [887] 본 발명의 진단 조성물은, 예를 들어 소분자 의약품, 생물학적 약품, 또는 세포-기반 치료제와 같은, 치료 유형과 상관없이 치료에 대한 반응을 평가하는데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 진단 조성물의 특정 구체예는 종양 크기의 변화, 수 및 분포를 포함하는 항원 양성 세포 집단의 변화, 또는 환자에게 이미 투여된 치료법에 의해 표적된 항원과 상이한 마커를 모니터하는데에 사용될 수 있다(Smith-Jones P et al., *Nat. Biotechnol* 22: 701-6 (2004); Evans M et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108: 9578-82 (2011) 참조).

[0922] [888] 본 발명의 진단 조성물은 표적 세포 유형에서의 MHC 클래스 I 시스템의 기능성을 분석하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 감염된 세포, 종양세포, 또는 암세포와 같은 특정 악성 세포는 그의 MHC 클래스 I 제시 경로에 대해 변경, 결함, 및 교란(perturbation)을 보일 수 있다. 이는 시험관 내에서 또는 체내에서 연구될 수 있다. 본 발명의 진단 조성물은 유기체 내에 표적 세포의 집단 내의 각각의 세포 중에 MHC 클래스 I 제시에서의 변화를 모니터하는데 또는 유기체, 종양 생검, 등 내의 MHC 클래스 I 제시 결손 표적 세포의 퍼센트를 세거나

또는 결정하는데 사용될 수 있다.

[0923] [889] 세포 유형의 존재를 검출하는데 사용되는 방법의 특정 구체예에서는 질병, 장애, 및 질환, 예를 들어 골암(다발성 골수종 또는 유잉 육종과 같은), 유방암, 중추/말초 신경계 암(뇌암, 신경섬유종증, 또는 교아종과 같은), 소화기암(위암 또는 직장암과 같은), 생식 세포 암(난소암 및 고환암과 같은, 선암(췌장암, 부갑상선암, 크롬친화세포종, 침샘암, 또는 갑상선암과 같은), 두경부암(비인두암, 구강암, 또는 인두암과 같은), 혈액암(백혈병, 림프종, 또는 골수종과 같은), 신장-요로암(신장암 및 방광암과 같은), 간암, 폐/흉막암(중피종, 소세포 폐암종, 또는 비-소세포폐암종과 같은), 전립선암, 육종(혈관육종, 섬유육종, 카포시 육종, 또는 활막육종과 같은), 피부암(기저 세포암, 편평상피암, 또는 흑색종과 같은), 자궁암, AIDS, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 자폐증, 심장발생, 크론병, 당뇨병, 홍반, 위염, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 그레이브스 병, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독증 증후군, HIV-관련 질환, 홍반성 루푸스, 림프증식성 장애, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 신경염증(neuroinflammation), 다발동맥염, 건선, 건선성관절염, 류머티스성 관절염, 경피증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 혈관염, 세포 증식, 염증, 백혈구 활성화, 백혈구 접합, 백혈구 주화성, 백혈구 성숙, 백혈구 이동, 신경 분화, 급성 림프구성 백혈병(ALL), T 급성 림프성 백혈병/림프종(ALL), 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), B-세포 만성 림프성 백혈병(B-CLL), B-세포 전림프구 림프종, 버킷 림프종(BL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML-BP), 만성 골수성 백혈병(CML), 확산 대형 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병(HCL), 호지킨 림프종(HL), 혈관내 대형 B-세포 림프종, 림프종모양육아종증, 림프구형질세포의 림프종, MALT 림프종, 외투세포림프종, 다발성 골수종(MM), 자연 살해 세포 백혈병, 한계 결절성 B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 형질 세포 백혈병, 형질세포종, 원발성 삼출액 림프종, 전-림프구성 백혈병, 전골수구 백혈병, 소형 림프구성 림프종, 지라 변연부 림프종, T-세포 림프종(TCL), 중쇄 질환, 단일클론 감마글로불린병증, 단일클론 면역글로불린 침착 질병, 골수이형성 증후군(MDS), 무증상 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma), 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증과 같은 것들에 관한 정보를 수집하는데에 사용될 수 있다.

[0924] [890] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물은 진단 및 치료 모두를 위해, 또는 진단만을 위해 사용된다. 일부 상황에서는, 치료(들)에 사용하기 위한 본 발명의 세포-표적화 분자를 선택하기 전에, 예를 들어, 치료가 필요한 환자와 같은, 대상에서 그리고/또는 대상으로부터의 병든 조직에서 발현된 HLA 변종(들) 및/또는 HLA 대립유전자를 결정하거나 또는 확인하는 것이 바람직할 것이다. 일부 상황에서는, 본 발명의 방법에서 사용하기 위해 어느 세포-표적화 분자, 또는 그의 조성물을 사용할지 선택하기 전에, 각각의 대상에 대해 특정 CD8+ T-세포 에피토프의 면역원성을 결정하는 것이 바람직할 것이다.

[0925] [891] 본 발명은 앞서 언급된 구조 및 기능, 특히 특정의 세포로의 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 전달을 세포외 표적화한 다음 세포 표면 상에서 MHC 클래스 I 분자와 복합된 전달된 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로의 CD8+ T-세포 에피토프 화물의 세포내 전달 기능을 포함하는 세포-표적화 분자의 하기의 비-제한적인 실시예에 의해 더 설명된다.

[0926] **실시예**

[0927] [892] 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 이 폴리펩타이드가 존재하는 세포에 의한 제시를 위해 면역원성 에피토프-펩타이드를 전달하도록 조작(engineered)될 수 있다. 뿐만 아니라, 퓨린-절단 저항성인 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 또한 표적 세포에 의한 제시를 위해 면역원성 에피토프-펩타이드를 전달하도록 조작될 수 있다. 이러한 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자는 특정한 세포에 에피토프의 표적된 전달을 제공하고 그리고 척삭동물 내의 면역-자극(immuno-stimulatory) 에피토프의 세포 유형 특이 제시를 포함하는 적용에 사용될 수 있다. 척삭동물 내의 MHC 클래스 I 시스템에 의한 T-세포 면역원성 에피토프의 제시는 CD8+ CTL-매개 용해에 의한 사멸을 위해 에피토프 제시 세포를 표적하고 그리고 또한 부근에서 그 외 면역 반응을 자극할 수 있다.

[0928] [893] 실시예에서, CD8+ T-세포 항원은 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자에 융합되었다. 모든 이러한 융합 폴리펩타이드는 개시(starting) 폴리펩타이드 스캐폴드에 적어도 하나의 펩타이드 부가를 포함하고 그리고 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 내에서 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프의 내부적인 포매 및 삽입을 필요로 하지 않지만, 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 다른 포매된 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프가 존재할 수도 있다. 그러므로 본 발명의 특정 예시적인 세포-표적화 분자에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 또한 퓨린-절단 저항성일 수 있고 그리고/또는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 CD8+ T-세포 에피토프를 포함할 수 있는 탈면역된 시가 독소

폴리펩타이드로 이루어진다.

[0929] [894] 하기의 실시예는 (1) 세포-표적화를 위한 면역글로불린형 결합 영역, (2) 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 (3) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역에 포매되거나 또는 삽입되지 않은, 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드로 이루어지는 화물을 포함하는 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자를 기술한다. 이러한 예시적인 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적된 세포 유형에 의해 발현된 표적 생체분자에 결합하고 그리고 표적된 세포에 진입한다. 그리고 나서 내재화된 예시적인 본 발명의 세포-표적화 분자는 그의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소를 시토졸에 효과적으로 라우팅하고 그리고 선택적으로 리보솜 억제를 통해 직접적으로 표적 세포를 사멸시킨다.

[0930] [895] 하기의 실시예는 예시적인 세포-표적화 분자가 표적 세포 내에 그의 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 MHC 클래스 I 경로에 전달했고, 그 결과 표적 세포의 표면상에 T-세포 에피토프-펩타이드의 제시를 야기한다는 것을 입증한다. 표적 세포에 의해 MHC 클래스 I 분자에 전달된 T-세포 에피토프 복합체의 세포 표면 전시는 CD8+ 이펙터 T-세포에 에피토프-전시 표적 세포를 사멸시키라는 신호를 보내는 것에 더하여, 에피토프-전시 표적 세포의 부근에서 다른 면역 반응을 자극할 수 있다.

[0931] [896] 하기의 실시예 1에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 세포-표적화 분자는 외인적 투여되었을 때 표적된 인간의 암세포의 제시를 위해 MHC 클래서 I 경로에 이종 T-세포 에피토프-펩타이를 전달할 수 있었다. 하기에서 실시예 1-2에서는 본 발명의 두 개의 세포-표적화 분자가 그의 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소를 통해 표적-발현 인간 암세포를 특이적으로 사멸시킬 수 있다는 것 또한 입증되었다. 하기에서 실시예 2에서는 인간 PBMC 공생배양 실험에서 다른 본 발명의 두 개의 세포-표적화 분자가 면역세포의 작용을 통해 표적-발현 인간 암세포를 특이적으로 사멸시킬 수 있다는 것이 더 입증되었다. 그에 더하여 실시예 2는 본 발명의 촉매 활성 세포-표적화 분자가 어느 이종 CD8+ T-세포 에피토프-화물도 가지지 않은 촉매 활성 기준 분자보다 인간 PBMC과 함께 공생배양된 표적-발현 인간 안세포를 더 많이 사멸시킬 수 있다는 것을 입증하고, 이는 직접적인 세포 사멸 및 간접적인 세포내 T-세포 사멸 메커니즘 둘 다 유발시키는 것이 적절한 MHC 클래스 I 에피토프-특이 제한 T-세포가 있을 때 더 큰 표적 세포 사멸을 달성할 수 있다는 것을 시사한다.

[0932] **실시예 1. 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드 및 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자**

[0933] [897] 세포-표적화 분자가 생성되고 그리고 실험되고, 상기 세포-표적화 분자는 각각 1) 세포-표적화 결합 영역, 2) 선택적으로 퓨린-절단 저항성인 탈면역된 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역, 및 3) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역에 포매되지도 삽입되지도 않은 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드로 이루어지는 적어도 하나의 T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 포함한다. 이전에는 시가 독소 A 서브유닛 유래, 세포-표적화 분자가 세포 내재화를 촉진시키고 그리고 그의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하도록 구성되었고 그리고 그리하는 것으로 나타났다(예를 들어, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, WO 2016/196344, 및 WO 2018/106895 참조). T-세포 에피토프-펩타이드는 각각이 시가 독소 A1 단편 유래 구성요소 내에 포매되거나 또는 삽입되지 않은 적어도 하나의 T-세포 에피토프-펩타이드를 가지고 그리고 시가 독소 A 서브유닛 구성요소에 대해 이종유래의 것인 새로운 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 이러한 탈면역된 그리고/또는 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 유래, 세포-표적화 분자의 모듈식(modular) 폴리펩타이드 구성요소에 융합되었다(예를 들어, WO 2017/019623 참조).

[0934] [898] 이 실시예에서 하기에 입증된 대로, 본 발명의 세포-표적화 단백질은 외인적으로 투여(exogenous administration)했을 때, 표적된 인간 암세포에 의한 제시를 위해 이종 T-세포 에피토프-펩타이드를 MHC 클래스 I 경로에 전달할 수 있었다. 또한 이 실시예에서 하기에 입증된 것은, 본 발명의 세포-표적화 단백질이 그의 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소를 통해 표적-발현 인간 암세포를 특이적으로 사멸시킬 수 있다는 것이다. 이 실시예의 예시적인 세포-표적화 단백질의 세포-표적화 결합 영역은 특정한 세포 유형(들)의 표면에 물리적으로 결합된 세포외 표적 생체분자에 고친화성 결합을 보일 수 있다. 이 실시예의 예시적인 본 발명의 세포-표적화 단백질은 그의 세포-표적화 결합 영역의 표적 생체분자를 발현하는 세포를 특이적으로 표적하고 그리고 이러한 표적 세포 내로 내재화할 수 있다.

[0935] <u>I. 예시적인 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성</u>

[0936] [899] 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 예시적인 세포-표적화 융합 단백질은 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타

이드를 1) 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및 2) 단백질성 링커에 의해 분리된 세포-표적화 결합 영역 폴리펩타이드를 포함하는 부모(parental) 세포-표적화 단백질의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단(N-말단) 또는 카르복시 말단(C-말단)에 유전적으로 융합하는 것으로 생성된다. 융합된 CD8+ T-세포 에피토프 화물은 흔히 인간을 감염시키는 바이러스에서 비롯되는 여러 T-세포 에피토프-펩타이드 중에서 선택되었다. 야기되는 이 실시예의 세포-표적화, 융합 단백질은 각각이 세포-표적화, 결합 영역 폴리펩타이드, 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 및 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 포함하는 단일의 연속 폴리펩타이드를 포함하도록 구성되었다.

[0937] [900] 본 발명의 세포-표적화 분자는 (1) 세포-표적화를 위한 면역글로불린형 결합 영역, (2) 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 (3) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역 내에 포매되거나 또는 삽입되지 않은 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드로 이루어지는 화물을 포함할 수 있다. 이들 세 가지 구성요소는 모두 선행기술로부터 선택되거나 또는 숙련된 기술자에게 공지된 통상의 방법을 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, WO 2016/196344, 및 WO 2018/106895 참조).

[0938] [901] 면역글로불린형 결합 영역은 이전에 WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, 및 WO 2016/196344에 기술되었다.

[0939] [902] 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 이전에 WO 2015/113007, WO 2015/191764, 및 WO 2016/196344에 기술되었다.

[0940] [903] 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 이전에 WO 2015/113005 및 WO 2016/196344에 기술되었다.

[0941] [904] 이 실시예에서, 단백질성 링커는 구성요소를 연결시키기 위해 선행기술로부터 선택된다.

[0942] [905] 이 실시예의 세포-표적화 분자의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 아미노산 1-251로부터 유래되고, 그리고 그 중 일부는, 예를 들어 탈면역화 치환 및/또는 돌연변이를 중단시키는 퓨린-절단 모티프 치환과 같은, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 둘 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함했다(예를 들어, WO 2015/113007, WO 2015/191764, 및 WO 2016/196344 참조). 본 발명의 세포-표적화 분자의 예시적인 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 SEQ ID NO: 29-38이다.

[0943] [906] 이 실시예의 실험에서 시험된 모든 세포-표적화 분자는 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 박테리아 시스템에서 생산되었고 그리고 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0944] [907] 이 실시예에서 생산되고 그리고 시험된 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자는 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)이었다. 이 본 발명의 예시적인 세포-표적화, 융합 단백질은 단쇄 가변 단편 구성요소(scFv1), 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(SLT-1A-DI-FR), 및 결합 영역에 융합된 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드(C2)를 포함하는 세포-표적화 결합 영역을 포함했다. 면역글로불린형 결합 영역 scFv1은 특정 인간 암세포의 표면에 물리적으로 결합된 특정 세포-표면, 표적 생체분자에 고친화성으로 결합된 단쇄 가변 단편이다. 이 실시예의 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 SLT-1A-DI-FR(SEQ ID NO:29)이었다. 융합된 화물로서 선택된 에피토프-펩타이드 C2(SEQ ID NO:21)는 면역원성인 것으로 알려져 있다. 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)는 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 박테리아 시스템에서 생산되었고 그리고 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0945] [908] 정제 후, 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)의 다중 결합 상태가 변성 조건 하에서 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 도데실 황산 나트륨 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동법(SDS-PAGE) 둘 다 사용하여 시험되었다.

[0946] [909] SLT-1A-DI-FR::scFv1 단백질(SEQ ID NO:258)의 샘플이 24mL 충진 부피(bed volume)를 가진 Superdex 200 30/300 컬럼(GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, U.K.)을 사용하는 SEC로 분석되었다. 상기 샘플은 컬럼에 로딩되었고(loaded) 그리고 적어도 24mL의 완충제가 컬럼 위로 흐른(flowed over) 동안에 자외선(UV) 검출기가 단백질의 용리를 280nm에서 흡광도로 모니터하여 밀리-흡광단위(milli-absorbance units: mAU)로 보고했다. 크기 배제 크로마토그래피를 위해 사용된 매트릭스를 통해 흐를 때 더 작은 분자량을 가진 분자는 더 큰 분자에 비하여 지연되고, 그러므로 더 작은 분자는 더 큰 분자보다 더 큰 크기 배제 크로마토그래피 정체 시간을 보인다. 기준으로 동일한 컬럼 및 조건으로 크기 배제 크로마토그래피를 실행한 알려진 분자 질량의 단백질의 용리 속도를 사용하여, 천연 조건 하의 SLT-1A-DI-FR::scFv1 단백질(SEQ ID NO:258) 샘플의 분자 질량

이 추산되었다.

[0947] [910] 분석된 SLT-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258) 샘플은 13.2mL의 잔류에 상응하는 1차 최고점(primary peak)을 야기했고, 이는 알려진 질량의 기준 단백질에 근거하여 약 110 킬로돌턴(kDa)의 분자 질량에 상응하고(도 4), 이는 각각 55kDa의 질량을 가지는 두 개의 폴리펩타이드를 포함하는 110kDa 동종이량체 단백질과 일치했다. 이 SEC 분석에 의하여, SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2 단백질(SEQ ID NO:252)이 거의 동일한 크기인 것으로 측정되고, 이는 각각 55kDa의 질량을 가지는 두 개의 폴리펩타이드로 이루어지는 약 110kDa 분자와 일치하는 것으로 보인다(하기 참조).

[0948] [911] SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252) 및 SLT-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258)의 단백질 샘플이 4-20% 도데실 황산 나트륨(SDS) 폴리아크릴아미드 겔(Lonza, Basel, CH)에 동일한 양으로 로딩되었고 그리고 변성 조건 하에서 전기 이동을 작용시켰다(도 5). 그 결과로 발생한 겔은 쿠마시 염색(Coomassie staining)으로 분석되었다. 상기 겔에 로딩된 단백질의 대략적인 분자량을 표시하기 위해 분자량(MW) 마커(ProSeive™ QuadColor™, Lonza, Basel, CH)가 로딩되었다. 이러한 변성 조건 하에서, 어느 다중 결합의 단백질 복합체라도 단량체의 폴리펩타이드로 해리될 것으로 예상되었다. SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2 및 SLT-1A-DI-FR::scFv1 샘플 모두 약 55kDa의 분자량을 가지는 것으로 보이는 밴드를 형성했고(도 5), 이는 각자 508 및 500 아미노산을 가지는 것에 대해 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252) 또는 SLT-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258) 각각에 대해 예측된 단백질 질량의 대략적인 분자량과 일치한다.

[0949] II. 결합 영역 및 T-세포 에피토프-펩타이드의 융합 후 시가 독소 기능의 잔류에 대해 세포-표적화 분자의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 시험

[0950] [912] 예시적인 세포-표적화 단백질은 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 융합 후 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 기능의 잔류(retention)에 대해 실험되었다. 분석된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 기능은 세포독성 및 추론에 의한 시토졸로의 자기-지시(self-directing) 준세포 라우팅이다.

[0951] 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자의 세포독성 활성 시험

[0952] [913] 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자의 세포독성 활성은 조직 배양 세포-기반 독성 분석법을 사용하여 측정되었다. 균일한 세포 집단에서 절반의 세포를 사멸시키는 외인적으로 투여된 세포-표적화 분자의 농도(반-최고치 세포독성 농도)는 본 발명의 특정 세포-표적화 분자에 대해 결정되었다. 예시적인 세포-표적화 분자의 세포독성은 각각의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 대해 표적 생체분자 양성 또는 표적 생체분자 음성 세포를 포함하는 세포-사멸 분석법을 사용하여 실험되었다.

[0953] [914] 이 실시예에 사용된 표적 세포(세포주 A, B, 및 C)는 ATCC(Manassas VA, U.S.) 또는 DSMZ(The Leibniz Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulture)(Braunschweig, DE))로부터 구할 수 있는 불멸화된(immortalized) 인간 암세포였다.

[0954] [915] 세포-사멸 분석법은 다음과 같이 실행되었다. 인간 종양 세포주 세포가 384-웰 플레이트에 20μL 세포배양 배지에(일반적으로 단백질 첨가 하루 전에 플레이트되는(plated) 부착세포에 대해 각 웰당 2 x 10^3 세포, 또는 단백질 첨가와 동일한 날에 플레이트되는 현탁세포에 대해 각 웰 당 7.5 x 10^3 세포) 플레이트되었다. 시험할 단백질의 일련의 10배 희석액이 적절한 완충제에서 제조되었고, 희석액이 또는 음성 대조군으로서 완충제만 5μL가 세포에 첨가되었다. 세포배양 배지만을 담은 대조 웰(control well)은 기준선 보정에 사용되었다. 세포 샘플은 37℃에서 5% 이산화탄소(CO_2)의 분위기에서 3일 또는 5일 동안 단백질 또는 오직 완충제와 함께 배양되었다. 총 세포생존 또는 퍼센트 생존력은 제조사의 지시에 따라 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(G7573 Promega Madison, WI, U.S.)를 사용한 발광 판독(readout)을 사용하여 측정되었다.

[0955] [916] 실험 웰의 퍼센트 생존력은 다음의 방정식을 사용하여 계산되었다: (실험 RLU - 평균 배지 RLU) / (평균 세포 RLU - 평균 배지 RLU) X 100. 단백질 농도 로그값 대 퍼센트 생존력의 로그는 Prism(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)에 그래프로 만들어졌고(plotted), 그리고 log(억제제) 대 반응(3 파라미터) 분석이 시험된 단백질에 대한 반-최고치 세포독성 농도(CD_{50})를 구하기 위해 사용되었다. 각각의 시험된 예시적인 세포-표적화 단백질에 대한 CD_{50} 값은 가능할 때 계산되었다.

[0956] [917] 주어진 세포-표적화 분자의 세포독성 활성의 특이성은 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자의 상당한 양을 발현하는 세포(표적 양성 세포)에 대한 세포 사멸 활성을 어느 세포 표면에라도 물리적으로 결합된

세포-표적화 분자의 결합 영역의 어느 표적 생체분자의 상당한 양을 보이지 않는 세포(표적 음성 세포)에 대한 세포-사멸 활성과 비교하는 것으로 결정되었다. 이는 분석되는 세포-표적화 분자의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대해 양성인 세포 집단에 대한 주어진 본 발명의 세포-표적화 분자의 반-최고치 세포독성 농도를 결정하고, 그러고는 세포-표적화 분자의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대해 음성인 세포 집단에 대한 반-최고치 세포독성 농도를 결정하려는 시도로 동일한 세포-표적화 분자 농도를 사용하는 것으로 달성되었다. 일부 실험에서, 최대량의 시아(Shia)-독소 함유 분자로 처리된 표적 음성 세포는 "완충제 단독" 음성 대조에 비하여 생존력에 어느 변화도 보이지 않았다.

[0957] [918] 상기에 기술된 세포-사멸 분석법을 사용하여 시험된 다양항 분자의 세포독성 활성 수준은 표 1에 보고되었다. 표 1에 보고된 대로, 이 분석법에서 시험된 본 발명의 예시적인 세포 표적화 단백질은 강력한 세포독성을 보였다. 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질로의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 융합이 세포독성에 변화가 없는 것을 야기할 수 있는 반면, 일부 예시적인 세포-표적화 단백질은 그가 유도된, 어느 융합된 이종 에피토프-펩타이드도 포함하지 않은 부모 단백질에 비하여 감소된 세포독성을 보였다(표 1). 실시예에 보고된 대로, 기준 분자에 대해 측정된 CD_{50} 값의 10배 이내의 CD_{50} 값을 보이는 분자는 그 기준 분자에 필적하는 세포독성 활성을 보이는 것으로 여겨진다. 특히, 동일한 세포 유형을 향한 동일한 결합 영역 및 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(예를 들어, SLT-1A-WT(SEQ ID NO:279))는 포함하지만 어느 융합된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않는 대조 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값의 10배 이내로 표적 양성 세포 집단에 대해 CD_{50} 값을 보인 본 발명의 어느 예시적인 세포-표적화 분자라도 본 명세서에서는 "야생형에 필적하는" 것으로 언급된다. 표적 양성 세포 집단에 대해 동일한 결합 영역 및 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 포함하지만 어느 융합된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않는 대조 세포-표적화 분자의 100배 내지 10배의 CD_{50} 값을 보인 세포-표적화 분자는 본 명세서에서 활성적이지만 "약화된" 것으로 언급된다.

표 1

[0958]

투여된 분자	융합된 에피토프	융합 위치	세포주 A (표적 양성)	세포주 B (표적 양성)	세포주 C (표적 양성)
SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2	C2	카르복시 말단	0.22	0.91	0.86
SLT-1A-DI-FR::scFv1	없음	N/A	0.022	0.21	0.18

[0959] **표 1. 융합된 이종 에피토프-펩타이드를 포함하는 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질의 세포독성 활성**

[0960] [919] 표 1 및 도 2는 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)가 세 개의 상이한 유형의 표적 양성 세포에 대해 융합된 항원 C2(SEQ ID NO:258)가 결여된 부모 단백질에 대한 세포독성 활성과 유사한 세포독성을 보이는 것을 나타낸다.

[0961] III. 에피토프-펩타이드 전달 및 표적 세포의 전달된 에피토프-펩타이드의 세포 표면 제시 시험

[0962] [920] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정의 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 단백질이 융합된 T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는지 시험하기 위해, 특정의 에피토프와 복합된 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 분석법이 사용되었다. 유동 세포분석법이 T-세포 에피토프(탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 A 서브유닛 유래 세포-표적화 단백질에 융합됨)의 전달 및 표적 세포의 표면에 있는 MHC 클래스 I 분자와 복합된 전달된 T-세포 에피토프-펩타이드의 세포외 전시를 나타내기 위해 사용된다. 이 유동 세포분석법은 가용성 인간 T-세포 수용체(TCR) 다량체(multimer) 시약(Soluble T-Cell Antigen Receptor STAR™ Multimer, Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)을 사용하고, 이는 각각 상이한 에피토프-인간 HLA 복합체와의 고친화성 결합을 가진다.

[0963] [921] 각각의 STAR™ TCR 다량체 시약은 특정의 T-세포 수용체로부터 유도되고 그리고 특정한 MHC 클래스 I 분자의 맥락에서 제시된 특정의 펩타이드를 인식하기 위해 선택된 TCR의 능력에 근거한 특정의 펩타이드-MHC 복합체의 검출을 가능하게 한다. 이러한 TCR 다량체는 비오티닐화되고(biotinylated) 스트렙타비딘과 다량체화된(multimerized) 재조합 인간 TCR으로 구성된다. TCR 다량체는 피코에리트린(PE)으로 표지된다. 이러한 TCR 다량체 시약은, 각각의 가용성 TCR 다량체 유형이 다양한 조건하에서 특정의 펩타이드-MHC 복합체를 인식하고 그에

안정적으로 결합하기 때문에, 인간 세포의 표면에 제시된 특정의 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 검출을 가능하게 한다(Zhu X et al., *J Immunol* 176: 3223-32 (2006)). 이러한 TCR 다량체 시약은 세포의 표면에 있는 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 유동 세포분석법에 의한 식별 및 정량화(quantitation)를 가능하게 한다.

[0964] [922] 이 실시예에서는 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약(Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)이 사용되었다. HLA-A2를 발현하는 인간 세포에 의한 인간 CMV C2 펩타이드(NLVPMVATV(SEQ ID NO:21))의 MHC 클래스 I 경로 제시는 인간 HLA-A2에 복합되고 그리고 PE로 표지된 CMV-pp65 에피토프-펩타이드(잔기 495-503, NLVPMVATV(SEQ ID NO:21))의 고친화성 인식을 보이는 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약으로 검출될 수 있다.

[0965] [923] 당업계에 공지된 표준 유동 세포분석법을 사용하여, 표적 세포는 그의 세포 표면에서 HLA-A2 MHC-클래스 I 분자 및 이 실시예에서 사용된 세포-표적화 단백질의 세포외 표적 생체분자 모두 발현하는 것이 확인된다. 일부 실험에서, 인간 암세포는 인간 HLA-A2의 발현을 증강하기 위해 인간 인터페론 감마(IFN-γ)로 전처리되었다.

[0966] [924] 표적 세포 세트는 카르복시-말단 융합된, 바이러스성 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)의 외인적인 투여로 처리되거나, 또는 어느 융합된, 이종, 바이러스성 에피토프-펩타이드 SLTA-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258)을 포함하지 않은 음성-대조 세포-표적화 융합 단백질의 외인적 투여에 의해 처리되었다. 이러한 실험들에 사용된 세포-표적화 분자 및 기준 분자는 촉매적 활성, 세포독성 세포-표적화 분자 둘 다였다. 이러한 처리는 시가 독소에 대한 세포 유형 특이 민감도를 고려하여 다른 이들이 사용하는 것과 유사한 세포-표적화 분자 농도였다(예를 들어, WO 2015/113005 참조). 그러고는 처리된 세포는 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 의해 매개되는 중독(intoxication)이 일어나도록, 37℃ 및 5% 이산화탄소의 대기를 포함하는, 표준 조건에서 4-16시간 동안 배양된다. 그런 다음 세포는 세척되고, 그리고 C2 펩타이드-HLA-A2 복합체-제시 세포를 "염색(stain)"시키기 위해 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약과 배양되었다.

[0967] [925] 대조군으로서, 표적 세포의 세트는 3가지 조건으로 처리된다: 1) 어느 처리도 없이("미처리된(untreated)"), 즉 완충제만의 첨가가 있고 어느 외인성 분자의 첨가도 없이, 2) 외인적으로 투여된 CMV C2 펩타이드(CMV-pp65, aa495-503: 서열 NLVPMVATV(SEQ ID NO:21), BioSynthesis, Lewisville, TX, U.S.에 의해 합성됨)로, 그리고/또는 3) 외인적으로 투여된 펩타이드 로딩 증강자(Peptide Loading Enhancer)("PLE," Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)와 결합된 CMV C2 펩타이드(상기와 같음(SEQ ID NO:21))로 처리. PLE와 결합된 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21) 처리는 외인성 펩타이드 로딩을 감안하고, 그리고 양성 대조의 역할을 했다. 적절한 MHC 클래스 I 일배체형(haplotype)을 전시하는 세포는 세포외 공간으로부터(즉 적용된 펩타이드의 세포 내재화가 없을 때) 또는 B2-마이크로불린 및 그 외 구성요소의 혼합물인 PLE가 있을 때 적절한 외인성으로 적용된 펩타이드를 강제로 로딩하게 할 수 있다.

[0968] [926] 처리 후, 모든 세포의 세트는 세척되고 그리고 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약과 한 시간 동안 얼음에서 배양된다. 세포는 세척되고 그리고 샘플의 형광도는 집단에 있는 세포에 결합된 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체의 존재를 검출하고 그리고 그를 정량화하기 위해(본 명세서에서 때때로 "염색(staining)"이라 칭함) Accuri™ C6 유동 세포측정기(BD Biosciences, San Jose, CA, U.S.)를 사용하여 유동 세포분석법으로 상대적인 발광 단위(RLU)로 측정된다.

[0969] [927] 표 2 및 도 4-8은 C2 에피토프/HLA-A2 MHC 클래스 I 분자의 세포-표면 복합체를 검출하는 TCR STAR™ 분석법을 사용하는 실험의 결과를 나타낸다. 각각의 실험에 있어서, 미처리된 대조군 샘플이 미처리된 대조군으로부터의 세포의 1% 이하가 결과적으로 "양성" 게이트("positive" gate)로 가는(배경 신호를 나타냄) 게이트를 사용하는 것으로 양성 및 음성 세포 집단을 식별하는데에 사용되었다. 그 뒤에 동일한 게이트는 각각의 샘플에 대해 양성 집단을 특징짓기 위해 다른 샘플에 적용되었다. 이 분석법에서의 양성 세포는 TCR-CMV-pp65-PE STAR™ 시약에 의해 결합되고 그리고 상기에 기술된 양성 게이트에 포함되는 세포였다.

[0970] [928] 도 3에서 유동 세포분석법 히스토그램은 Y축에 세포 수(세포의 수 또는 간단히 "수") 및 X축(로그 척도)에 TCR CMV-pp65 STAR™ 다량체, PE 염색 신호를 나타내는 상대적인 형광 단위(RFU)와 주어진다. 검은 선은 미처리된-세포-단독 샘플에 대한 결과를 나타내고, 그리고 회색 선은 음성 제어(어느 바이러스성 에피토프-펩타이드도 결핍된 부모 세포-표적화 단백질로만 처리)에 대한 결과, 또는 본 발명의 특정의, 예시적인 세포-표적화 단백질로 처리한 것에 대한 결과를 나타낸다. 도 3에서 상단의 패널은 검은 선을 사용하여 미처리된 세포 샘플의 결과를 나타내고, 그리고 회색 선을 사용하여 융합된 항원을 가진 세포-표적화 분자 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2의 처리된 샘플의 결과를 나타낸다. 도 3에서 중간의 패널은 검은 선을 사용하여 미처리된 세포

샘플의 결과를 나타내고, 그리고 회색 선을 사용하여 어느 융합된 에피토프-펩타이드를 포함하지 않은 대조 단백질 SLTA-1A-DI-FR::scFv1의 결과를 나타낸다. 도 3에서 하단의 패널은 검은 선을 사용하여 어느 융합된 에피토프-펩타이드를 포함하지 않은 대조 단백질 SLTA-1A-DI-FR::scFv1의 결과를 나타내고, 그리고 회색 선을 사용하여 융합된 에피토프를 가진 세포-표적화 분자 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2의 처리된 샘플의 결과를 나타낸다.

표 2

[0971]

단백질	표적 양성 세포 유형	배양기간 (시간)	pMHC I 복합체 제시 세포의 퍼센트	iMFI (RFU)
실험 1				
SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2	세포주 B	16시간	35.0%	10,090
SLT-1A-DI-FR::scFv2	세포주 B	16시간	4.8%	964
단백질 없음	세포주 B	16시간	0%	14

[0972] **표 2. 세포-표적화 단백질에 의한 C2 에피토프-펩타이드의 전달 후 세포 표면, MHC 클래스 I/C2 에피토프 복합체의 검출:** 중독된 표적 세포의 표면 상에서 검출된 펩타이드-에피토프 C2/MHC 클래스 I 복합체

[0973] [929] 표 2 및 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명의 예시적인 세포-표적화 단백질(SEQ ID NO:252)로 처리된 세포 샘플은 처리된 샘플의 표면에 C2-에피토프/HLA-A2 MHC 클래스 I 분자 복합체의 발현을 보였다. 그에 반해서, 음성 대조로서 어느 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않은 부모(parental) 세포-표적화 단백질 SLT-1A-DI-FR::scFv1(SEQ ID NO:258)로 처리된 세포는 처리된 세포 집단의 세포의 5% 이하의 양성 세포 염색을 보였다(표 2; 도 3). 측정되지 않은 효율성 및 동역학(kinetics) 처리(processing)로 인해, "세포-표적화 단백질" 처리 샘플에서 단일 시점에서 검출된 제시된 C2-에피토프/HLA-A2 복합체의 퍼센트가 주어진 본 발명의 예시적인 세포-표적화 단백질에 의한 전달 후 가능한 C2-에피토프/HLA-A2 제시의 최대량을 정확하게 반영하고 있지 않을 수 있다.

[0974] [930] 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상의 인간 MHC 클래스 I 분자(C2-에피토프/HLA-A2)와 복합된 T-세포 에피토프 C2(SEQ ID NO:21)의 검출은 이 융합된 에피토프-펩타이드 C2(SEQ ID NO:21) 및 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 예시적인 세포-표적화 단백질 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2(SEQ ID NO:252)이 표적 세포에 진입하고, 충분한 준세포 라우팅(sub-cellular routing)을 실행하고, 그리고 표적 세포의 표면 제시를 위한 충분한 C2(SEQ ID NO:21) 에피토프를 MHC 클래스 I 경로에 전달할 수 있는 것을 입증하였다.

[0975] IV. 중독된 표적 세포의 세포독성 T-세포 매개 세포용해 및 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 제시에 의해 유발된 그 외 면역 반응 시험

[0976] [931] 이 실시예에서는, 당업계에 공지된 표준 분석법이 표적 세포의 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 제시의 기능적인 결과를 조사하기 위해 사용된다. 조사할 기능적 결과는 CTL 활성화(예를 들어, 신호 전달 캐스캐이드 유도(signal cascade induction)), CTL 매개 표적 세포 사멸, 및 CTL에 의해 방출된 CTL 사이토카인을 포함한다.

[0977] [932] CTL-기반 세포독성 분석법은 에피토프 제시의 결과를 분석하기 위해 사용된다. 상기 분석법은 조직 배양된 표 세포 및 T-세포를 포함한다. 표적 세포는 상기의 III절 등에 기술된 바와 같이 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자로 중독된다. 간단하게, 표적 양성 세포는 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함한, 상이한 외인적으로 투여된 분자와 표준 조건에서 24시간동안 배양된다. 그 다음, 처리된 표적 세포에 CTL이 첨가되고 그리고 CTL이 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체(pMHC)를 보이는 어느 표적 세포라도 인식하고 그리고 결합할 수 있도록 배양된다. 그리고 ELISA 또는 ELISPOT 으로 표적 세포에 결합하는 CTL, CTL-매개 세포용해에 의한 에피토프-제시 표적 세포 사멸, 및 IFN-γ 또는 인터류킨과 같은 사이토카인의 방출을 조사하는 것을 포함하여, pMHC I 인식의 특정 기능적 결과는 숙련자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 조사된다.

[0978] [933] 숙련자에게 공지된 분석법은 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프를 보이는 표적된 암세포에 의한 세포-표면 에피토프 제시에 대한 반응인 T-세포의 세포간 결합(intercellular engagement)의 기능적 결과를 분석하기 위해 실행되었다. 시험관 내 세포간 면역 세포 결합 분석법의 결과는 표적 양성 암세포로의 융합된 에피토프-펩타이드의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드-매개 전달 및 그 다음의 표적된 암세포에 의한 세포-표면 제시가 기능적 결과를 가진, 구체적으로 PBMC에 의한 IFN-γ 분비를 기능적 결과를 가진, 면역

세포의 세포간 결합을 야기할 수 있음을 나타낸다.

[0979] [934] 시가 독소 유래 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프를 보이는 표적된 암세포의 세포-표면 에피토프 제시의 인식 후 세포간 T-세포 활성화를 분석하기 위해 숙련자에게 공지된 통상의 분석법이 실행되었다. 이 시험관 내 T-세포 결합 분석법은 표적 양성 암세포로의 융합된 에피토프-펩타이드의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드-매개 전달 및 그 다음의 표적된 암세포에 의한 에피토프의 세포-표면 제시가 T-세포의 세포간 결합 및 T-세포 활성화의 세포내 세포 신호전달(signaling) 특징을 야기할 수 있음을 나타낸다.

[0980] [935] 그에 더하여, 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체(pMHC I)를 보이는 표적 세포에 의한 CTL의 활성화는 시중에서 구할 수 있는 CTL 반응 분석법, 예를 들어 CytoTox96® 비-방사능 분석법(Promega Corp., Madison, WI, U.S.), Granzyme B ELISpot 분석법(Mabtech, Inc., Cincinnati, OH, U.S.), 카스파제 활성 분석법, 및 LAMP-1 전위 유동 세포분석법을 사용하여 정량화된다. 구체적으로 표적 세포의 CTL-매개 사멸을 모니터하기 위하여, 당업계에서 기술된 바와 같이 시험관 내 그리고 체내 조사를 위해 표적-세포에 카르복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르(CFSE)가 사용된다(예를 들어, Durward M et al., *J Vis Exp* 45 pii 2250 (2010) 참조).

[0981] [936] 요약하면, 이러한 결과들은 시가 독소 이펙터 기능이, 특히 준세포 라우팅이 카르복시 말단에 있는 융합된 에피토프-펩타이드의 존재 및 탈면역화 및 프로테아제-절단 저항성을 제공하는 시가 독소 유래 구성요소에서의 많은 돌연변이의 존재에도 불구하고, 높은 수준으로 유지될 수 있음을 보여준다. 또한, 몇몇의 세포-표적화 분자는 에피토프-화물-제시 세포와의 세포간 T-세포 결합을 자극하기 위한 수준의 에피토프-MHC 클래스 I 제시를 생산하기에 충분한 수준의 에피토프 화물 전달을 보인다.

[0982] **실시예 2. 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드 및 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자**

[0983] 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 영역 및 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드 영역을 포함하는 세포-표적화, 융합 단백질 생성

[0984] [937] 이 실시예의 세포-표적화, 융합 단백질은 세포-표적화 결합 영역 폴리펩타이드, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 단백질성 링커, 및 WO 2015/113005, WO 2016/196344, 및/또는 PCT/US2016/043902에 기술된 인간 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하였다.

[0985] [938] 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 세포-표적화 융합 단백질은 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 1) 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및 2) 단백질성 링커에 의해 분리된 세포-표적화 결합 영역 폴리펩타이드를 포함하는 부모 세포-표적화 단백질의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단(N-말단) 또는 카르복시 말단(C-말단)에 유전적으로 융합하는 것으로 생성되었다. 융합된 CD8+ T-세포 에피토프는 흔히 인간을 감염시키는 바이러스에서 비롯되는 단백질의 여러 T-세포 에피토프-펩타이드 중에서 선택되었다. 이 구체예의 특정 세포-표적화, 융합 단백질은 각각이 세포-표적화, 결합 영역 폴리펩타이드, 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 및 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 단일의 연속 폴리펩타이드를 포함하도록 구성되었다.

[0986] [939] 이 실시예에서 생산되고 그리고 실험된 본 발명의 세포-표적화 분자는 다음을 포함했다: SLT-1A-DI-1::scFv8::C2 (SEQ ID NO:256), "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::$(C2)_3$"(SEQ ID NO:253), 및 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254). 이 실시예에서 생산되고 실험된 그 외의 세포-표적화 분자는 다음을 포함했다: C2::SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:267), "비활성 C2::SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:268), SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278), SLT-1A::scFv2::C2(SEQ ID NO:269), "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270), F2::SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:271), scFv3::F2::SLT-1A(SEQ ID NO:272), scFv4::F2::SLT-1A(SEQ ID NO:273), SLT-1A::scFv5::C2(SEQ ID NO:274), SLT-1A::scFv6::F2(SEQ ID NO:275), "비활성 SLT-1A::scFv6::F2"(SEQ ID NO:276), SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277), 및 C1::SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:260), C1-2::SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:261), C3::SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:262), C24::SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:263), SLT-1A::scFv1::C1(SEQ ID NO:268), SLT-1A::scFv1::C24-2(SEQ ID NO:264), SLT-1A::scFv1::E2(SEQ ID NO:265), 및 SLT-1A::scFv1::F3 (SEQ ID NO:266). 이러한 세포-표적화, 융합 단백질은 각각 단쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 세포-표적화 결합 영역, 시가-유사 독소 1(SLT-1A)로부터 유도된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드, 및 결합 영역 또는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 중 어느 하나에 융합된 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함했다.

[0987] [940] 이 실시예의 세포-표적화 분자의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 영역은 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 아미노산 1-251로 이루어지거나 또는 그로부터 유도되었고, 그리고 그의 일부는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 예를 들어 촉매 도메인 비활성화 치환 E167D, C242S, 및/또는 퓨린-절단 저항성을 야기하는 치환 R248A/R251A(예를 들어, WO 2015/191764; WO 2016/196344 참조)와 같은, 2 이상의 아미노산 치환을 포함했다. 이 실시예의 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소는 촉매 활성이거나 또는 감소된 촉매 활성을 가지도록 변경된 것일 수 있는(예를 들어 SEQ ID NO: 33 참조) SLT-1A-DI-1(SEQ ID NO:30), "비활성 SLT-1A-DI-1"(SEQ ID NO:35), 및 "비활성 SLT-1A-DI-4"(SEQ ID NO:38)를 포함한다. 이 실시예에서 사용된 대로, 세포-표적화 분자 명명법 "비활성(inactive)"은 E167D 치환을 가지는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소(들)만을 포함하는 분자를 뜻한다. 이 단일 아미노산 잔기 치환은 시가 독소 A 서브유닛 촉매 활성을, 예를 들어, 10,000배 만큼 약화시킬 수 있다.

[0988] [941] 면역글로불린형 결합 영역 scFv1, scFv2, scFv3, scFv4, scFv5, scFv6, scFv7, 및 scFv8은 각각 특정 인간 암세포의 표면에 물리적으로 결합한 특정 표적 생체분자의 세포-표면에 고친화성으로 결합한 단쇄 가변 단편이다. scFv3 및 scFv5 모두 동일한 세포외 표적 생체분자에 고친화성으로 그리고 특이적으로 결합한다. scFv6, scFv7, 및 scFv8 모두 동일한 세포외 표적 생체분자에 고친화성으로 그리고 특이적으로 결합한다. scFv1, scFv3, scFv4, 및 scFv6 중 어느 것도 동일한 세포외 표적 생체분자를 표적하지 않는다.

[0989] [942] 대조 세포-표적화 분자를 포함하여, 이 실시예의 실험에서 시험된 모든 세포-표적화 분자는 박테리아 시스템에서 생산되었고 그리고 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0990] 결합 영역 및 T-세포 에피토프-펩타이드의 융합 후 시가 독소 기능의 잔류에 대해 세포-표적화 분자의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 시험

[0991] [943] 세포-표적화 단백질은 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 융합 후 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 기능의 잔류에 대해 실험되었다. 분석된 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 기능은 진핵 리보솜의 촉매 비활성화, 세포독성, 및 추론에 의한 시토졸로의 자기-지시 준세포 라우팅이다. 적어도 7개의 세포-표적화 단백질이 어느 이종 T-세포 에피토프-펩타이드 또는 추가적인 폴리펩타이드 모이어티도 융합되지 않은 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 필적하는 촉매 활성을 보였다.

[0992] 1. 본 발명의 세포-표적화 분자의 리보솜 억제 능력 시험

[0993] [944] 본 발명의 시가 독소 A 서브유닛 유래 세포-표적화 분자의 시가 독소 이펙터 폴피펩타이드 영역의 촉매 활성은 리보솜 억제 분석법을 사용하여 실험되었다.

[0994] [945] 이 실시예의 세포-표적화 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 TNT® Quick Coupled Transcription/Translation Kit(L1170 Promega Madison, WI, U.S.)를 사용하는 무세포, 시험관 내 단백질 번역 분석법을 사용하여 결정되었다. 상기 키트는 루시페라아제 T7 대조군 DNA(L4821 Promega Madison, WI, U.S.) 및 TNT® Quick Master Mix를 포함한다. 리보솜 활성 반응은 제조자의 지시에 따라 준비되었다. 시험할 시가 독소 유래 세포-표적화 단백질의 일련의 10배 희석액은 적절한 완충제에서 제조되었고, 그리고 일련의 동일한 TNT 반응 혼합물 성분이 각각의 희석액을 위해 제조되었다. 상기 일련의 희석액의 각 샘플은 루시페라아제 T7 대조군 DNA와 함께 각각의 TNT 반응 혼합물과 결합되었다. 실험 샘플은 30℃에서 1.5시간 동안 배양되었다. 배양 후, 루시페라아제 분석 시약(E1483 Promega Corp., Madison, WI, U.S.)이 모든 실험 샘플에 첨가되었고, 제조자의 지시에 따라 루시페라아제 단백질 번역량은 발광으로 측정되었다.

[0995] [946] 번역 억제의 수준은 총 로그-변형된(log-transformed) 총 단백질의 농도 대 상대적인 발광 단위의 비선형 회귀 분석에 의해 결정되었다. 통계 소프트웨어(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)를 사용하여, 각각의 샘플에 대한 반 최고치 억제 농도(IC_{50})는 양(dose)-반응-억제 제목(heading) 하에 log(억제제) vs. 반응(3 파라미터)[Y = Bottom + ((Top - Bottom) /(1 + 10^(X - Log IC_{50})))]의 Prism 소프트웨어 함수를 사용하여 계산되었다. 하나 이상의 실험의 각 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질의 IC_{50} 값이 계산되었고 이는 표 3에 피코몰(pM)로 실려있다. 여기에서 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(예를 들어, SLT-1A-WT(SEQ ID NO:279))를 포함하는 양성 기준 분자의 10배 이내의 IC_{50}을 보인 어느 세포-표적화 분자는 야생형에 필적하는 리보솜 억제 활성을 보이는 것으로 여겨진다.

표 3

[0996]

단백질	융합된 에피토프	융합 위치	리보솜 억제 IC_{50} (pM)
실험 1			
C1::SLT-1A::scFv1	C1	N-말단 융합	3.2
C1-2::SLT-1A::scFv1	C1-2	N-말단 융합	1.2
C3::SLT-1A::scFv1	C3	N-말단 융합	5.6
C24::SLT-1A::scFv1	C24	N-말단 융합	1.4
SLT-1A::scFv1	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		1.2
실험 2			
C2::SLT-1A::scFv2	C2	N-말단 융합	12.6
SLT-1A::scFv2::C2	C2	C-말단 융합	13.1
SLT-1A::scFv2	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		8.3
실험 3			
F2::SLT-1A::scFv2	F2	N-말단 융합	2.2
SLT-1A::scFv2	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		8.2
실험 4			
scFv3::F2::SLT-1A	F2	결합 영역 및 시가 독소 이펙터 사이(시가 독소 이펙터의 N-말단)	6.0
scFv4::F2::SLT-1A	F2	결합 영역 및 시가 독소 이펙터 사이(시가 독소 이펙터의 N-말단)	5.0
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		9.8
실험 5			
SLT-1A::scFv5::C2	C2	C-말단 융합	1.0
SLT-1A::scFv5	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		2.1
실험 6			
SLT-1A::scFv6::F2	F2	C-말단 융합	5.6
SLT-1A::scFv6	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		3.2
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 기준 분자		6.1

[0997] **표 3. 이종 에피토프-펩타이드에 융합된 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질에 의한 리보솜 억제**

[0998] [947] 표 3에 나타낸 대로, 세포-표적화 단백질은 다음의 양성 대조에 필적하는 강력한 리보솜 억제를 보였다: 1) 야생형 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드 서열만을 포함하는 "SLT-1A-WT 단독(only)" 폴리펩타이드(SEQ ID NO:279) 및 2) scFv 결합 영역에 융합되었지만, 예를 들어 SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:280), SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:281), SLT-1A::scFv5(SEQ ID NO:283), 또는 SLT-1A::scFv6(SEQ ID NO:284)과 같은, 어느 융합된 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드도 결핍된 SLT-1A 유래 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 단백질.

[0999] 2. 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성 활성 시험

[1000] [948] 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성 활성은 조직 배양 세포-기반 독성 분석법을 사용하여 측정되었다. 균일한 세포 집단에서 절반의 세포를 사멸시키는 외인적으로 투여된 세포-표적화 분자의 농도(반-최고치 세포독성 농도)가 특정 세포-표적화 분자에 대해 결정되었다. 세포-표적화 분자의 세포독성은 각각의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 대해 표적 생체분자 양성 또는 표적 생체분자 음성 세포를 포함하는 세포-사멸 분석법을 사용하여 시험되었다.

[1001] [949] 세포-사멸 분석법은 다음과 같이 실행되었다. 인간 종양 세포주 세포가 384-웰 플레이트에 20 μL 세포배양 배지에(일반적으로 단백질 첨가 하루 전에 플레이트되는 부착세포에 대해 각 웰당 2 x 10^3 세포, 또는 단백질 첨가와 동일한 날에 플레이트되는 현탁세포에 대해 각 웰 당 7.5 x 10^3 세포) 플레이트되었다. 시험할 단백질의 일련의 10배 희석액이 적절한 완충제에서 제조되었고, 희석액이 또는 음성 대조군으로서 완충제만 5 μL가 세포에 첨가되었다. 세포배양 배지만을 담은 대조 웰은 기준선 보정에 사용되었다. 세포 샘플은 37℃에서 5% 이산화탄소(CO_2)의 분위기에서 3일 또는 5일 동안 단백질 또는 오직 완충제와 함께 배양되었다. 총 세포생존 또는 퍼센트 생존력은 제조사의 지시에 따라 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(G7573 Promega

Madison, WI, U.S.)를 사용한 발광 판독을 사용하여 측정되었다.

[1002] [950] 실험 웰의 퍼센트 생존력은 다음의 방정식을 사용하여 계산되었다: (실험 RLU - 평균 배지 RLU) / (평균 세포 RLU - 평균 배지 RLU) * 100. 단백질 농도 로그값 대 퍼센트 생존력의 로그는 Prism(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)에 그래프로 만들어졌고, 그리고 log(억제제) 대 반응(3 파라미터) 분석이 시험된 단백질에 대한 반-최고치 세포독성 농도(CD_{50})를 구하기 위해 사용되었다. 각각의 시험된 세포-표적화 단백질에 대한 CD_{50} 값은 가능할 때 계산되었다.

[1003] [951] 주어진 세포-표적화 분자의 세포독성 활성의 특이성은 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자의 상당한 양을 발현하는 세포(표적 양성 세포)에 대한 세포 사멸 활성을 어느 세포 표면에라도 물리적으로 결합된 세포-표적화 분자의 결합 영역의 어느 표적 생체분자의 상당한 양을 보이지 않는 세포(표적 음성 세포)에 대한 세포-사멸 활성과 비교하는 것으로 결정되었다. 이는 분석되는 세포-표적화 분자의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대해 양성인 세포 집단에 대한 주어진 세포-표적화 분자의 반-최고치 세포독성 농도를 결정하고, 그러고는 세포-표적화 분자의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대해 음성인 세포 집단에 대한 반-최고치 세포독성 농도를 결정하려는 시도로 동일한 세포-표적화 분자 농도를 사용하는 것으로 달성되었다. 일부 실험에서, 최대량의 시아-독소 함유 분자로 처리된 표적 음성 세포는 "완충제 단독" 음성 대조에 비하여 생존력에 어느 변화도 보이지 않았다.

[1004] [952] 상기에 기술된 세포-사멸 분석법을 사용하여 시험된 다양항 분자의 세포독성 활성 수준은 표 4에 보고되었다. 표 4에 보고된 대로, 이 분석법에서 시험된 세포 표적화 단백질은 강력한 세포독성을 보였다. 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질로의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드의 융합이 세포독성에 변화가 없는 것을 야기할 수 있는 반면, 일부 세포-표적화 단백질은 그가 유도된, 어느 융합된 이종 에피토프-펩타이드도 포함하지 않은 부모 단백질에 비하여 감소된 세포독성을 보였다(표 4). 실시예에 보고된 대로, 기준 분자에 대해 측정된 CD_{50} 값의 10배 이내의 CD_{50} 값을 보이는 분자는 그 기준 분자에 필적하는 세포독성 활성을 보이는 것으로 여겨진다. 특히, 동일한 세포 유형을 향한 동일한 결합 영역 및 야생형 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드(예를 들어, SLT-1A-WT(SEQ ID NO:279))는 포함하지만 어느 융합된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않는 대조 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값의 10배 이내로 표적 양성 세포 집단에 대해 CD_{50} 값을 보인 본 발명의 어느 예시적인 세포-표적화 분자라도 본 명세서에서는 "야생형에 필적하는" 것으로 언급된다. 표적 양성 세포 집단에 대해 동일한 결합 영역 및 동일한 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 포함하지만 어느 융합된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않는 대조 세포-표적화 분자의 100배 내지 10배의 CD_{50} 값을 보인 세포-표적화 분자는 본 명세서에서 활성적이지만 "약화된" 것으로 언급된다.

표 4

[1005]

단백질	융합된 에피토프	융합 위치	분석법에서의 세포 유형	세포독성 CD_{50} (nM)
실험 1				
C1::SLT-1A::scFv1	C1	N-말단	세포주 A (표적 양성)	0.025
C1-2::SLT-1A::scFv1	C1-2	N-말단	세포주 A (표적 양성)	0.067
C3::SLT-1A::scFv1	C3	N-말단	세포주 A (표적 양성)	0.059
C24::SLT-1A::scFv1	C24	N-말단	세포주 A (표적 양성)	0.240
SLT-1A::scFv1	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 A (표적 양성)	0.010
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 A (표적 양성)	>100nM
실험 2				
SLT-1A::scFv1::C1	C1	C-말단	세포주 A (표적 양성)	0.009
SLT-1A::scFv1::C4-2	C24-2	C-말단	세포주 A (표적 양성)	0.263

SLT-1A::scFv1::F3	F3	C-말단	세포주 A (표적 양성)	0.041
SLT-1A::scFv1::E2	E2	C-말단	세포주 A (표적 양성)	0.213
SLT-1A::scFv1	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 A (표적 양성)	0.004
실험 3				
SLT-1A::scFv1::C2	C2	C-말단	세포주 B (표적 양성)	0.041
SLT-1A::scFv1	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	0.097
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	>100nM
SLT-1A::scFv1::C2	C2	C-말단	세포주 C (표적 양성)	>100nM
SLT-1A::scFv1	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 C (표적 양성)	>100nM
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 C (표적 양성)	>100nM
실험 4				
F2::SLT-1A::scFv2	F2	N-말단	세포주 A (표적 양성)	0.016
SLT-1A::scFv2	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 A (표적 양성)	0.016
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 A (표적 양성)	33.000
F2::SLT-1A::scFv2	F2	N-말단	세포주 B (표적 양성)	0.0140
SLT-1A::scFv2	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	0.0250
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	310.000
실험 5				
C2::SLT-1A::scFv2	C2	N-말단	세포주 B (표적 양성)	0.35
SLT-1A::scFv2::C2	C2	C-말단	세포주 B (표적 양성)	0.31
비활성 C2::SLT-1A::scFv2	C2	N-말단	세포주 B (표적 양성)	>100nM
SLT-1A::scFv2::C2	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	0.11
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 B (표적 양성)	>100nM
실험 6				
scFv3::F2::SLT-1A	F2	결합 영역 및 시가 독소 이펙터 사이 (시가 독소 이펙터의 N-말단)	세포주 D (표적 양성)	1.42
scFv3::SLT-1A	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 D (표적 양성)	1.35
SLT-1A-WT 단독	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 D (표적 양성)	>100nM
실험 7				
SLT-1A::scFv5::C2	C2	C-말단	세포주 E (표적 양성)	0.33
SLT-1A::scFv5	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 E (표적 양성)	0.25

SLT-1A-WT	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 E (표적 양성)	>100nM
실험 8				
SLT-1A::scFv6::F2	F2	C-말단	세포주 F (표적 양성)	0.061
SLT-1A::scFv6	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 F (표적 양성)	0.142
SLT-1A::scFv7::C2	C2	C-말단	세포주 F (표적 양성)	0.011
SLT-1A::scFv7	없음; 융합된 에피토프를 가지지 않는 대조 분자		세포주 F (표적 양성)	0.018

[1006] **표 4. 융합된 이종 에피토프-펩타이드를 포함하는 시가 독소 유래, 세포-표적화 단백질의 세포독성 활성**

[1007] [953] 모든 시험된, 세포-표적화 단백질은 표적 양성 세포를 강력하게 사멸시켰지만(표 4) 동일한 투여량으로 표적 음성 세포의 필적하는 퍼센트를 사멸시키지는 않았다(예를 들어, 도 6 및 7 참조). 도 6 및 도 7은 시험된 농도 범위에서 세포-표적화 단백질 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278)의 특이적인 세포독성이 표적 발현 세포에 대해서만 특이적이었고(도 6) 표적 음성 세포에 대해서는 그렇지 않았음을(도 7) 그래프로 나타낸다. 시험된 최고 농도에서 세포 생존력에 상당한 감소가 없을 때 정확한 곡선이 생성될 수 없기 때문에 표적 음성 세포에 대한 세포-표적화 단백질의 CD_{50} 값은 시험된 세포-표적화 단백질의 농도 범위로부터 계산될 수 없었다(예를 들어, 도 7 참조).

[1008] 에피토프-펩타이드 전달 및 전달된 에피토프-펩타이드의 표적 세포 표면 제시 시험

[1009] [954] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정의 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 단백질이 융합된 T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있는지 시험하기 위해, 특정의 에피토프와 복합된 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 분석법이 사용되었다. 유동 세포분석법이 T-세포 에피토프(시가 독소 A 서브유닛 유래 세포-표적화 단백질에 융합됨)의 전달 및 표적 세포의 표면에 있는 MHC 클래스 I 분자와 복합된 전달된 T-세포 에피토프-펩타이드의 세포외 표시를 나타내기 위해 사용된다. 이 유동 세포분석법은 가용성 인간 T-세포 수용체(TCR) 다량체(multimer) 시약(Soluble T-Cell Antigen Receptor STAR™ Multimer, Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)을 사용하고, 이는 각각 상이한 에피토프-인간 HLA 복합체와의 고친화성 결합을 가진다.

[1010] [955] 각각의 STAR™ TCR 다량체 시약은 특정의 T-세포 수용체로부터 유도되고 그리고 특정한 MHC 클래스 I 분자의 맥락에서 제시된 특정의 펩타이드를 인식하기 위해 선택된 TCR의 능력에 근거한 특정의 펩타이드-MHC 복합체의 검출을 가능하게 한다. 이러한 TCR 다량체는 비오티닐화되고(biotinylated) 스트렙타비딘과 다량체화된(multimerized) 재조합 인간 TCR으로 구성된다. TCR 다량체는 피코에리트린(PE)으로 표지된다. 이러한 TCR 다량체 시약은, 각각의 가용성 TCR 다량체 유형이 다양한 조건하에서 특정의 펩타이드-MHC 복합체를 인식하고 그에 안정적으로 결합하기 때문에, 인간 세포의 표면에 제시된 특정의 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 검출을 가능하게 한다(Zhu X et al., *J Immunol* 176: 3223-32 (2006)). 이러한 TCR 다량체 시약은 세포의 표면에 있는 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 유동 세포분석법에 의한 식별 및 정량화(quantitation)를 가능하게 한다.

[1011] [956] 이 실시예에서는 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약(Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)이 사용되었다. HLA-A2를 발현하는 인간 세포에 의한 인간 CMV C2 펩타이드(NLVPMVATV(SEQ ID NO:21))의 MHC 클래스 I 경로 제시는 인간 HLA-A2에 복합되고 그리고 PE로 표지된 CMV-pp65 에피토프-펩타이드(잔기 495-503, NLVPMVATV)의 고친화성 인식을 보이는 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약으로 검출될 수 있다.

[1012] [957] 이 실시예에서 사용된 표적 세포(표적 양성 세포주 B, D, E, F, G, H, I, J, 및 K)는 ATCC(Manassas, VA, U.S.), 또는 DSZM(The Leibniz Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulture)(Braunschweig, DE)으로부터 구할 수 있는 불멸화된 인간 암세포였다. 당업계에 공지된 표준 유동 세포분석법을 사용하여, 표적 세포는 그의 세포 표면에서 HLA-A2 MHC-클래스 I 분자 및 이 실시예에서 사용된 세포-표적화 단백질의 세포외 표적 생체분자 모두 발현하는 것이 확인된다. 일부 실험에서, 인간 암세포는 인간 HLA-A2의 발현을 증강하기 위해 인간 인터페론 감마(IFN-γ)로 전처리되었다.

[1013] [958] 표적 세포 세트는 카르복시-말단 융합된, 바이러스성 CD8+ T-세포 에피토프 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID

NO:278), "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270), SLT-1A::scFv5::C2(SEQ ID NO:273), 및 SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277)를 포함하는 세포-표적화 분자의 외인적인 투여로 처리되거나, 또는 어느 융합된, 이종, 바이러스성 에피토프-펩타이드(SLT-1A::scFv1(SEQ ID NO:280), SLT-1A::scFv2(SEQ ID NO:282), "비활성 SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:281), SLT-1A::scFv5(SEQ ID NO:283), 또는 SLT-1A::scFv7(SEQ ID NO:286))도 포함하지 않은 음성-대조 세포-표적화 융합 단백질의 외인적 투여에 의해 처리되었다. 이러한 실험들에 사용된 세포-표적화 분자 및 기준 분자는 촉매적 활성, 세포독성 세포-표적화 분자 및 "비활성" 세포-표적화 분자 모두 포함하고, 이는 그의 모든 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소가 시가 독소 A 서브유닛 및 시가 독소의 촉매 활성을 심하게 감소시키는 돌연변이 E167D를 포함하였다는 것을 의미한다. 이러한 처리는 시가 독소에 대한 세포 유형 특이 민감도를 고려하여 다른 이들이 사용하는 것과 유사한 세포-표적화 분자 농도였다(예를 들어, WO 2015/113005 참조). 그러고는 처리된 세포는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 의해 매개되는 중독(intoxication)이 일어나도록, 37℃ 및 5% 이산화탄소의 대기를 포함하는, 표준 조건에서 4-16시간 동안 배양된다. 그런 다음 세포는 세척되고, 그리고 C2 펩타이드-HLA-A2 복합체-제시 세포를 "염색"시키기 위해 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약과 배양되었다.

[1014] [959] 대조군으로서, 표적 세포의 세트는 3가지 조건으로 처리된다: 1) 어느 처리도 없이("미처리된(untreated)"), 즉 완충제만의 첨가가 있고 어느 외인성 분자의 첨가도 없이, 2) 외인적으로 투여된 CMV C2 펩타이드(CMV-pp65, aa495-503: 서열 NLVPMVATV(SEQ ID NO:21), BioSynthesis, Lewisville, TX, U.S.에 의해 합성됨)로, 그리고/또는 3) 외인적으로 투여된 펩타이드 로딩 증강자(Peptide Loading Enhancer)("PLE," Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)와 결합된 CMV C2 펩타이드(상기와 같이 (SEQ ID NO:21))로 처리. PLE와 결합된 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21) 처리는 외인성 펩타이드 로딩을 감안하고, 그리고 양성 대조의 역할을 했다. 적절한 MHC 클래스 I 일배체형을 전시하는 세포는 세포외 공간으로부터(즉 적용된 펩타이드의 세포 내재화가 없을 때) 또는 B2-마이크로불린 및 그 외 구성요소의 혼합물인 PLE가 있을 때 적절한 외인성으로 적용된 펩타이드를 강제로 로딩하게 할 수 있다.

[1015] [960] 처리 후, 모든 세포의 세트는 세척되고 그리고 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체 시약과 한 시간 동안 얼음에서 배양된다. 세포는 세척되고 그리고 샘플의 형광도는 집단에 있는 세포에 결합된 TCR CMV-pp65-PE STAR™ 다량체의 존재를 검출하고 그리고 그를 정량화하기 위해(본 명세서에서 때때로 "염색"이라 칭함) Accuri™ C6 유동 세포측정기(BD Biosciences, San Jose, CA, U.S.)를 사용하여 유동 세포분석법으로 상대적인 발광 단위(RLU)로 측정된다.

[1016] [961] 표 5 및 도 8-12는 C2 에피토프/HLA-A2 MHC 클래스 I 분자의 세포-표면 복합체를 검출하는 TCR STAR™ 분석법을 사용하는 실험의 결과를 나타낸다. 각각의 실험에 있어서, 미처리된 대조군 샘플이 미처리된 대조군으로부터의 세포의 1% 이하가 결과적으로 "양성" 게이트("positive" gate)로 가는(배경 신호를 나타냄) 게이트를 사용하는 것으로 양성 및 음성 세포 집단을 식별하는데에 사용되었다. 그 뒤에 동일한 게이트는 각각의 샘플에 대해 양성 집단을 특징짓기 위해 다른 샘플에 적용되었다. 이 분석법에서의 양성 세포는 TCR-CMV-pp65-PE STAR™ 시약에 의해 결합되고 그리고 상기에 기술된 양성 게이트에 포함되는 세포였다. 도 8 및 도 10-12에서, 유동 세포분석법 히스토그램은 Y축에 수(세포의 수) 및 X축(로그 척도)에 TCR CMV-pp65 STAR™ 다량체, PE 염색 신호를 나타내는 상대적인 형광 단위(RFU)와 주어진다. 검은 선은 미처리된-세포-단독 샘플에 대한 결과를 나타내고, 그리고 회색 선은 음성 제어(어느 바이러스성 에피토프-펩타이드도 결핍된 부모 세포-표적화 단백질로만 처리)에 대한 결과, 또는 본 발명의 특정의, 세포-표적화 단백질로 처리한 것에 대한 결과를 나타낸다. 도 8, 11, 및 12에서, 상단의 패널은 검은 선을 사용하여 미처리된 세포 샘플의 결과를 나타내고, 그리고 회색 선을 사용하여 세포-표적화 분자 처리된 샘플의 결과를 나타낸다. 도 8, 11, 및 12에서, 하단의 패널은 검은 선을 사용하여 미처리된 세포 샘플의 결과를 나타내고, 그리고 회색 선을 사용하여 어느 융합된 에피토프-펩타이드도 포함하지 않은 대조 단백질의 결과를 나타낸다. 도 10에서, 상단의 패널은 4시간 배양의 결과를 나타내고, 그리고 하단의 패널을 16시간 배양의 결과를 나타낸다. 표 5에서, 처리 세트에서 C2-에피토프-펩타이드-HLA-A2 MHC 클래스 I 분자 복합체에 대해 양성으로 염색된 세포의 퍼센트가 주어진다. 표 5는 각각의 처리 세트에 대해 해당되는 색인을 단(indexed), 평균 형광 강도("iMFI", 양성 집단의 형광성 곱하기 퍼센트 양성)를 RFU로 나타낸다.

표 5

[1017]

단백질	표적 양성 세포 유형	배양기간 (시간)	pMHC I 복합체 제시 세포의 퍼센트	iMFI (RFU)
실험 1				

SLT-1A::scFv1::C2	세포주 B	4시간	33.0%	440
SLT-1A::scFv2	세포주 B	4시간	5.0%	80
실험 2				
SLT-1A::scFv1::C2	세포주 B	16시간	95.4%	28,800
SLT-1A::scFv1	세포주 B	16시간	5.0%	154
실험 3				
비활성 SLT-1A::scFv2::C2	세포주 G	24시간	43.3%	4,034
비활성 SLT-1A::scFv2	세포주 G	24시간	0.2%	17
C2 펩타이드	세포주 G	24시간	57.8%	5,114
C2 펩타이드+PLE	세포주 G	24시간	0.5%	79
실험 4				
비활성 SLT-1A::scFv2::C2	세포주 B	16시간	80.5%	3,170
비활성 SLT-1A::scFv2	세포주 B	16시간	4.1%	63
비활성 SLT-1A::scFv2::C2	세포주 H	16시간	67.9%	2,550
비활성 SLT-1A::scFv2	세포주 H	16시간	3.5%	47
실험 5				
SLT-1A::scFv5::C2	세포주 E	24시간	41.9%	17,846
SLT-1A::scFv5	세포주 E	24시간	0.5%	64
C2 펩타이드	세포주 E	24시간	2.4%	357
C2 펩타이드+PLE	세포주 E	24시간	93.2%	42,429
실험 6				
SLT-1A::scFv7::C2	세포주 F	16시간	27.6%	6,132
SLT-1A::scFv7	세포주 F	16시간	1.7%	365

[1018] **표 5. 세포-표적화 단백질에 의한 C2 에피토프-펩타이드의 전달 후 세포 표면, MHC 클래스 I/C2 에피토프 복합체의 검출:** 중독된 표적 세포의 표면에서 검출된 펩타이드-에피토프 C2/MHC 클래스 I 복합체

[1019] [962] 표 5 및 도 8-12에서 볼 수 있는 바와 같이, 예시적인 세포-표적화 단백질로 처리된 세포 샘플은 배양기간에 따라 다수의 처리된 샘플의 표면에 C2-에피토프/HLA-A2 MHC 클래스 I 분자 복합체의 발현을 보였다. 외인성 세포-표적화 단백질 SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278) 또는 "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270), SLT-1A::scFv5::C2(SEQ ID NO:274), 및 SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277)로 처리된 세포는 분석된 샘플의 33-95%의 세포에서 세포-표면, C2-에피토프/HLA-A2 복합체에 대해 양성 신호를 보였다(표 5). 그에 반해서, 음성 대조로서어느 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드도 포함하지 않은 부모 세포-표적화 단백질로 처리된 세포는 처리된 세포 집단의 세포의 5% 이하의 양성 세포 염색을 보였다(표 5; 도 8-12).

[1020] [963] 본 발명의 예시적인 세포-표적화 단백질로 처리된 세포의 다수가 세포 표면상에 C2-에피토프/HLA-A2 복합체를 보인 반면, "처리되지 않은(untreated)" 세포 집단의 세포의 5% 이하가 C2-에피토프/HLA-A2 복합체에 대해 TCR STAR™ 염색을 보였다(표 5; 도 8; 도 10). 양성 대조군 처리는 오직 펩타이드 로딩 증강제(loading enhancer)가 있을 때 외인성 C2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:21)만의 로딩으로 인한 집단의 세포의 99%의 강력한 염색을 보인다(도 9). 측정되지 않은 효율성 및 동역학(kinetics) 처리(processing)로 인해, "세포-표적화 단백질" 처리 샘플에서 단일 시점에서 검출된 제시된 C2-에피토프/HLA-A2 복합체의 퍼센트가 주어진 본 발명의 예시적인 세포-표적화 단백질에 의한 전달 후 가능한 C2-에피토프/HLA-A2 제시의 최대량을 정확하게 반영하지 않을 수 있다.

[1021] [964] 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상의 인간 MHC 클래스 I 분자(C2-에피토프/HLA-A2)와 복합된 T-세포 에피토프 C2(SEQ ID NO:21)의 검출은 이 융합된 에피토프-펩타이드(C2(SEQ ID NO:21))를 포함하는 세포-표적화 단백질(SLT-1A::scFv1::C2(SEQ ID NO:278), "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270), SLT-1A:: scFv5::C2(SEQ ID NO:274), 및 SLT-1A::scFv7::C2(SEQ ID NO:277))이 표적 세포에 진입하고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 그리고 표적 세포 표면에 의한 표면 제시를 위한 충분한 C2(SEQ ID NO:21) 에피토프를 MHC 클래스 I 경로에 전달할 수 있는 것을 입증하였다.

[1022] 중독된 표적 세포의 세포독성 T-세포 매개 세포용해 및 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 제시에 의해 유발된 그 외 면역 반응 시험

[1023] [965] 이 실시예에서는, 당업계에 공지된 표준 분석법이 표적 세포의 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 제시의 기능적인 결과를 조사하기 위해 사용된다. 조사할 기능적

결과는 CTL 활성화(예를 들어, 신호 캐스캐이드 유도(signal cascade induction)), CTL 매개 표적 세포 사멸, 및 CTL에 의해 방출된 CTL 사이토카인을 포함한다.

[1024] [966] CTL-기반 세포독성 분석법은 에피토프 제시의 결과를 분석하기 위해 사용된다. 상기 분석법은 조직 배양된 표 세포 및 T-세포를 포함한다. 표적 세포는 상기의 "에피토프-펩타이드 전달 및 표적 세포 표면 제시" 부분 등에 기술된 바와 같이 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자로 중독된다. 간략하게, 표적 양성 세포는 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함한, 상이한 외인적으로 투여된 분자와 표준 조건에서 20시간동안 배양된다. 그 다음, 처리된 표적 세포에 CTL이 첨가되고 그리고 CTL이 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체(pMHC)를 보이는 어느 표적 세포라도 인식하고 그리고 결합할 수 있도록 배양된다. 그리고 ELISA 또는 ELISPOT 으로 표적 세포에 결합하는 CTL, CTL-매개 세포용해에 의한 에피토프-제시 표적 세포 사멸, 및 IFN-γ 또는 인터류킨과 같은 사이토카인의 방출을 조사하는 것을 포함하여, pMHC I 인식의 특정 기능적 결과는 숙련자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 조사된다.

[1025] [967] 분석법은 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프를 보이는 표적된 암세포에 의한 세포-표면 에피토프 제시에 대한 반응인 T-세포의 세포간 결합(intercellular engagement)의 기능적 결과를 분석하기 위해 실행되었다.

[1026] [968] 도 13 및 표 6은 제조사의 지시에 따라 사용된 인터페론 감마 ELIspot 분석법(Mabtech, Inc., Cincinnati, OH, U.S.)의 결과를 나타낸다. 이 ELISPOT 분석법은 각각의 스팟(spot)이 IFN-γ 분비 세포를 나타내기 때문에 IFN-γ 분비를 정량화하는데 사용될 수 있다. 간단히 말하면, 표적 양성 세포주 G의 세포의 샘플은 오직 인산염 완충식염수(PBS) 완충제("완충제 단독"), "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270), 또는 기준 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:282)와 20시간동안 배양되었다. 상기 샘플은 PBS로 세척되고 그리고 Cellular Technology Limited(Shaker Heights, OH, U.S.)의 인간 PBMC(HLA-A2 혈청형)가 이미 로딩된 ELISPOT 플레이트에 첨가되었다. 상기 플레이트는 추가로 24시간 동안 배양되었고, 그리고 스팟들은 인터페론 감마 ELIspot 분석법 MabTech 키트 지시에 따라 검출되었고 그리고 ELISPOT 플레이트 판독기(Zellnet Consulting, Inc., Fort Lee, NJ, U.S.)를 사용하여 정량화되었다.

표 6

[1027]

단백질	표적 양성 세포 유형	스팟의 평균수	각 스팟당 평균 면적
비활성 SLT-1A::scFv2::C2	세포주 G	490	2,636,291
비활성 SLT-1A::scFv2	세포주 G	280	1,511,726
완충제 단독	세포주 G	334	2,144,217

[1028] **표 6. "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"와 배양된 표적 세포에 의한 에피토프 제시를 인식한 후 PBMC에 의한 인터페론 감마 분비**

[1029] [969] 표 6 및 도 13의 결과는 세포-표적화 분자인 "비활성 SLT-1A::scFv2::C2"(SEQ ID NO:270)와의 세포주 G의 배양이 완충제 단독으로 처리된 세포 샘플을 또는 기준 분자 "비활성 SLT-1A::scFv2"(SEQ ID NO:282)로 처리된 샘플 세포로부터의 루시페라아제 신호를 사용하여 확인된 배경 신호(background signal)보다 더 큰 PBMC 루시페라아제 활성 신호를 야기한 것을 나타낸다. 이 시험관 내 세포간 면역 세포 결합 분석법의 결과는 표적 양성 암세포로의 융합된 에피토프-펩타이드의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드-매개 전달 및 후속적인 표적된 암세포에 의한 세포-표면 제시가 기능적 결과를 가진, 구체적으로 PBMC에 의한 IFN-γ 분비를 기능적 결과를 가진, 면역 세포의 세포간 결합을 야기할 수 있음을 나타낸다.

[1030] [970] 이펙터 T-세포가 특정의 에피토프-MHC-I 복합체를 인식했을 때, T-세포는 시토졸로부터 핵 내로 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 전사 인자의 전위를 유도(drive)하는 세포내 신호 캐스캐이드를 개시할 수 있고, 그리고 NFAT 반응 요소(들)(RE)를 포함하는 유전자의 발현의 자극을 야기할 수 있다(예를 들어, Macian F, *Nat Rev Immunol* 5: 472-84 (2005) 참조). F2 펩타이드/인간 HLA A2 MHC 클래스 I 분자 복합체를 특이적으로 인식하는 인간 T-세포 수용체를 발현하도록 조작된 J76 T-세포주(Berdien B et al., *Hum Vaccin Immunother* 9: 1205-16 (2013))는 NEAT-RE로 조절되는 루시페라아제 발현 벡터(pGL4.30[luc2P/NFAT-RE/Hygro], CAT# E8481, Promega Corp., Madison, WI, U.S.)로 형질감염 되었다. 루시페라아제-리포터-형질감염된 J76 TCR 특이 세포가 HLA-A2/F2 에피토프-펩타이드(SEQ ID NO:25) 복합체를 보이는 세포를 인식했을 때, 루시페라아제의 발현은 발현 벡

터의 NFAT-RE에 결합하는 NFAT 전사 인자로 자극될 수 있다. 형질감염된 J76 세포에서의 루시페라아제 활성 수준은 표준 루시페라아제 기질의 첨가 및 그 뒤에 광검출기를 사용하여 발광수준을 판독하는 것으로 정량화될 수 있다.

[1031] [971] 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프를 보이는 표적된 암세포의 세포-표면 에피토프 제시의 인식 후 세포간 T-세포 활성화를 분석하기 위해 한 분석법이 실행되었다. 간략하게, 세포주 F의 세포 샘플은 "비활성 SLT-1A::scFv6::F2"(SEQ ID NO:276), 기준 분자 "비활성 SLT-1A::scFv6"(SEQ ID NO:285), 또는 오직 완충제와 6시간 동안 배양되었고, 그리고나서 세척되었다. 그 다음에 루시페라아제-리포터-형질감염된 J76 T-세포는 각각의 샘플과 혼합되었고, 그리고 세포의 혼합물은 18시간동안 배양되었다. 그 다음, 루시페라아제 활성은 One-Glo™ 루시페라아제 분석 시스템 시약(Promega Corp., Madison, WI, U.S.)을 사용하여 측정되었다. 도 14 및 표 7은 이 세포간 T-세포 결합 분석법의 결과를 나타낸다.

표 7

[1032]

단백질	표적 양성 세포 유형	평균 루시페라아제 신호 (RLU)
비활성 SLT-1A::scFv6::F2	세포주 F	565
비활성 SLT-1A::scFv6	세포주 F	259
완충제 단독	세포주 F	242

[1033] **표 7. "비활성 SLT-1A::scFv6::F2"와 배양된 표적 세포의 에피토프 제시의 인식 후 리포터 세포에 있는 NFAT 반응 요소에 의해 유도된 루시페라아제 신호**

[1034] [972] 표 7 및 도 14의 결과는 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A::scFv6::F2"(SEQ ID NO:276)와의 배양이 "완충제 단독"으로 처리된 세포를 또는 음성 기준 분자 "비활성 SLT-1A::scFv6"(SEQ ID NO:285)으로 처리된 세포 샘플의 루시퍼라아제 활성을 사용하여 측정된 배경 루시퍼라아제 활성 신호보다 더 큰 루시퍼라아제 활성 수준을 야기하는 것을 나타낸다. 이 시험관 내 T-세포 결합 분석법은 표적 양성 암세포로의 융합된 에피토프-펩타이드의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드-매개 전달 및 후속적인 표적된 암세포에 의한 에피토프의 세포-표면 제시가 T-세포의 세포간 결합 및 T-세포 활성화의 세포내 세포 신호전달 특성을 야기할 수 있음을 나타낸다.

[1035] [973] 이펙터 T-세포가 특정 에피토프-MHC-I 복합체를 인식할 때, 그 T-세포는 이펙터 사이토카인(예: IFN-γ) 분비를 촉진하고 그리고/또는 상기 특정 에피토프-MHC-I 복합체를 제시하는 세포의 세포간 면역 세포-매개 사멸을 야기하는 세포내 신호 전달 캐스캐이드를 시작할 수 있다. 세포-표적화 분자에 의해 전달된 에피토프를 전시하는 표적 암세포에 의한 세포-표면 에피토프 제시의 인식 후에 IFN-γ의 T-세포 분비 및 CD8+ T-세포-매개 세포독성을 평가하기 위한 분석을 수행하였다. 이 분석은 본 발명의 세포-표적화 분자로 전처리한 종양 세포와 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 공동배양(coincubation)하는 것을 포함하며, 상기 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 특정 pMHC I를 인식할 수 있는 T-세포를 포함하는데, 이 T-세포는 다른 제시 세포의 표면에서 펩타이드-MHC 클래스 I 분자 복합체를 특이적으로 인식하는 T-세포 수용체를 발현하는 T-세포이다.

[1036] [974] 공동배양 세포간 T-세포 분석은 다음과 같이 수행하여 IFN-γ 분비 및 표적 세포 사멸을 측정하였다. scFv6에 의해 결합된 세포외 분자에 대해 표적 양성인 세포주 I의 세포를 500nM "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253) 또는 PBS 단독("완충제 단독")으로 37℃에서 그리고 5% CO_2 분위기에서 배양되었다. 이어서 세포를 세척하고 HLA-A02/C2 항체 양성인 PBMC를 함유하는 배지와 혼합되었다. 공동배양에 앞서, PBMC는 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21)의 존재 하에 1 내지 2 주간의 배양-확장에 의해 약 1-5%의 C2-반응성 T-세포를 수득하였다(이 PBMC는 본 명세서에서 "C2-제한 PBMC"라고 함). 표적 종양 세포와 C2-제한 PBMC를 37℃에서 그리고 5% CO_2 분위기에서 1개의 표적 양성 종양 세포에 5개의 PBMC의 비율(5:1)로 24시간 동안 공동배양되었다. 상청액을 수확하고, 제조사의 지침에 따라 사이토카인-특이적 IFN-γ ELISA 키트(Biolegend, Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 IFN-γ 농도를 측정하였다. 또한, 상청액을 수득한 후, 부착(adherent) 표적 양성 종양 세포를 세척하여 PBMC를 제거하고, 나머지 부착 세포의 세포 생존력을 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석법(G7573 Promega Madison, WI, US)에 의해 평가하였다. 도 15 및 도 16은 종양 세포의 IFN-γ 분비 및 세포 생존력을 측정하여 세포간 T-세포 인식 및 결합을 분석하기 위하여 세포-표적화-분자-처리된 세포주 I 및 HLA-A02/C2-펩타이드 복합체-검출 PBMC(C2-제한 PBMC)의 공동배양 분석 결과를 나타낸다.

[1037] [975] 도 15는 IFN-γ ELISA 분석으로부터의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 "완충제 단독"만이 아닌 세포 표적

분자인 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)과 함께 배양한 후 종양 표적 세포(세포주 I)와 C2-제한 PBMC와의 공배양이 IFN-γ 분비의 검출에 의해 입증된 바와 같이 PBMC 사이에서 T-세포가 활성을 야기함을 나타낸다.

[1038] [976] 도 16은 RLU에서 측정된 바와 같이 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석으로부터의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 "완충제 단독"만이 아닌 세포 표적 분자인 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)과 함께 배양한 후 종양 표적 세포(세포주 I)와 C2-제한 PBMC와의 공배양이 부착 종양 표적 세포에 대한 생존율의 감소에 의해 입증된 바와 같이 PBMC 사이에서의 세포독성 T-림프구의 활성 및 표적 세포-사멸을 야기한다.

[1039] [977] IFN-γ ELISA 및 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석으로부터 얻은 데이터는 표적-양성 종양 세포로의 융합된 에피토프-펩타이드의 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드-매개 전달 및 종양 세포에 의한 후속적인 세포-표면 제시가 특이 T-세포의 활성을 야기하여 이펙터 사이토카인을 방출하고 표적 종양 세포의 사멸을 야기할 수 있음을 보여준다(도 15 및 도 16 참조).

[1040] [978] E:T 비를 5:1로 일정하게 유지시키고 세포-표적화 분자의 농도를 변화시키거나 PBMC를 C2-제한 PBMC에 대해 농축시킨 경우에, 다른 공동배양 종양 세포 생존력 분석을 수행하였다. 사용된 세포는 상기와 같이 세포주 I의 종양 세포인 표적 세포 및 C2-제한 PBMC를 갖는 것이었다. 결과를 완충액 단독 대조군과 비교하였다. 표적 종양 세포와 C2-제한 PBMC는 37℃에서 24시간 동안 5% CO_2 분위기에서 공동배양되었다. 부착 표적 양성 종양 세포를 세척하여 PBMC를 제거하고, CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석을 상기한 바와 같이 수행하였다. 표 8은 이 공동배양 종양 세포 생존력 분석의 결과를 나타내는데, 여기서는 투여된 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253) 농도가 2μM, 0.5μM 및 0.125μM 중에서 단계적으로 변화되었다. 이 데이터는 IncuCyte® S3 라이브-셀 분석 시스템(EssenBioscience, Ann Arbor, MI, U.S.)으로 측정한 바와 같이 부착 세포의 생존력 백분율 감소가 타임-포인트 제로(time-point zero)까지 정상화된 것을 나타낸다. IncuCyte® S3 라이브-셀 이미징 연구의 경우, 표준 96-웰(well) 조직 배양 플레이트에 세포를 플레이팅(plated)하고 표준 조건 하에서 배양하였다. 제조사가 제공한 표준 프로토콜을 통해 상(phase), 적색 및 녹색 형광에 의한 판독으로서 웰 당 최대 4개의 이미지로부터 데이터를 얻었다. 이 표본에서의 비교는 관련 C2 펩타이드(SEQ ID NO:253)와 함께 공동배양하기 전에 1주 동안 배양-확장시키거나 또는 관련 C2 펩타이드(SEQ ID NO:21)와 공동배양하기 전에 1주 동안 배양-확장시킨 E:T 비율이 5:1에서의 PBMC를 포함시킨 것을 포함한다.

표 8

[1041]

비활성 SLTA-1A-DI-4::scFv6::(C2)3 농도 (μM)	**C2-제한 PBMC의 세포 생존력 감소** (T=0의 %)
0.000	0
0.125	37
0.500	50
2.000	68

[1042] **표 8. "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"과 접촉한 표적 세포에 의한 C2 에피토프 제시를 인식하는 면역 세포의 세포간 결합이 용량 의존적으로 야기하는 표적 세포 사멸**

[1043] [979] 표 8의 데이터는 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 유도된 표적 종양 세포 사멸의 양이 표적 종양 세포에 투여된 세포-표적화 분자의 농도 및 PBMC의 농축에 의존한다는 것을 설명한다. "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253) 및 C2-제한 PBMC로 전처리된 표적 양성 종양 세포의 공동배양은 부착, 표적 종양 세포 생존력의 약 35~65% 감소를 야기하였다. 0.125μM만큼 낮은 세포-표적화 분자 농도에서, 부착 표적 세포의 35% 이상이 C2-제한 PBMC-표본에서 사멸되었다. 이 효과는 0.5μM과 2μM의 세포-표적화 분자 농도가 각각 약 50%와 65%의 세포 생존력의 감소를 유도하는 것과 같이 용량-의존적(dose-dependent)이었다. 표 8의 결과는 표적 세포에 투여된 세포-표적화 분자의 농도가 표적화된 종양 세포의 전반적인 T-세포 활성화 및 그 후의 후속적인 사멸에 영향을 미친다는 것을 설명한다.

[1044] [980] 상기 실험에서, 종양 세포에 대한 PBMC의 비율은 5 대 1이었다. 이 PBMC 이펙터 세포와 표적 세포의 비("E:T")를 변화시키면서 추가 실험을 수행하였다. 표적 종양 세포(세포주 I)를 37℃에서 4시간 동안 5% CO_2 분위기에서 500nM의 농도로 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2) 3"(SEQ ID NO:253)과 배양되었고, 그 다음 37℃에서 3일 이상 5% CO_2 분위기에서 다양한 E:T 비율로 PBMC와 공동배양되었다. 표 9는 IncuCyte® S3 Live-Cell

Analysis System에서 합류(confluence)로 측정한 80시간의 공동배양 후에 이 분석의 세포 생존력에 대한 결과를 보여준다. 데이터는 분석 종말점에서의 완충액-단독 대조군에 대한 생존력(%)으로서 제시된다. PBMC 대 표적 세포(E:T=5:1, 1:1, 0.5:1 및 0.1:1)의 가변 E:T 비율의 존재 하에, 고정된 투여량의 세포-표적화 분자 또는 "완충제 단독"으로 처리한 상태에 대한 비교를 나타내었다.

표 9

[1045]

이펙터(E)와 표적(T)의 비율 (E:T)	처리	
	비활성 SLTA-1A-DI-4::scFv6::(C2)3	완충액 (음성 대조군)
	세포의 생존력 감소 ("완충액 단독"의 %)	세포의 생존력 감소 ("완충액 단독"의 %)
5.0:1.0	64	18
1.0:1.0	35	13
0.5:1.0	38	0
0.1:1.0	0	0

[1046] **표 9. "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"과 접촉한 표적 세포에 의한 C2 에피토프 제시를 인식하는 PBMC는 E:T 의존 방식으로 표적 세포 사멸을 야기함**

[1047] [981] 표 9의 데이터는 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 유발된 표적 종양 세포 사멸의 양이 E:T 비율에 의존한다는 것을 설명한다. 표 9는 5:1의 E:T 비율에서 60% 이상의 부착 세포의 생존력의 감소가 관찰되었음을 보고한다. 따라서 80시간 후에는 부착 표적 세포의 60% 이상이 사멸되었다. PBMC의 더 감소된 비율에서는 80시간 후에 더 적은 부착 세포가 사멸되었다. 시험된 낮은 E:T 비율(1:1 및 0.5:1)에서, 부착 표적 세포의 40% 미만이 사멸되었다. 완충액 단독의 대조군의 경우, 부착 표적 세포의 20% 미만이 5:1의 가장 높은 E:T 비율에서 사멸되었다. 표 8 및 표 9의 결과는 표적 종양 세포에 대한 PBMC의 비율 및 표적 종양 세포에 투여된 세포-표적화 분자의 농도가 모두 본 발명의 세포-표적화 분자로써 배양됨으로써 종양 세포 세포독성의 기전에 기여한다는 것을 설명한다. 이는 세포-표적화 분자 및/또는 증가된 표적 세포 사멸과 상호 관련되는 PBMC로 높은 함량으로 수행된다.

[1048] [982] 항원 특이성 T 세포 활성화는 인접 세포 및 면역 세포 클러스터링 표현형(phenotype)과의 증가된 상호작용과 관련이 있다(Butz E, Bevan M, Immunity 8: 167-75(1998) 참조). 이것을 조사하기 위해, MHC 클래스 I 분자와 복합된 전달된 C2 에피토프를 전시하는 표적 세포에 반응하여 림프구의 클러스터링을 측정하기 위해 또 다른 공동배양 세포간 T-세포 분석을 다음과 같이 수행하였다. 표적 세포(세포주 I)를 500nM "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)과 함께 24시간 동안 배양한 다음, C2-제한 PBMC로 아래와 같이 공동배양하였다. 이 실험에서 PBMC로부터의 PBMC 이펙터는 배양 웰 내에서 세포 수와 위치를 추적하기 위하여 사용되는 막 투과성 염료인 CFSE(carboxyfluorescein succinimidyl ester)로 사전 라벨을 표지했다. 공동배양 후, IncuCyte® S3 라이브-셀 분석 시스템(EssenBioscience, 미국 미네소타주 Ann Arbor 소재)을 사용하여 배양 웰의 개별 PBMC를 4~6시간마다 이미지화했다. CFSE 양성 세포의 총 수와 CFSE 신호의 평균 강도를 IncuCyte® S3 소프트웨어 제품군을 통해 제조업체의 프로토콜을 사용하여 계산했다. 면역 세포 클러스터(100 미크론보다 큰 CFSE 양성 세포 클러스터)를 Prism(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.A.)에 플롯하였고, 이들 실험 결과를 도 17에 나타내었다.

[1049] [983] 도 17은 림프구 클러스터링에 의해 측정된 바와 같이 표적 세포주 I 세포 및 C2-제한 PBMC와의 공동배양 세포간 결합 분석의 결과를 나타낸다. 도 17의 결과는 “완충액 단독”이 아닌 세포-표적화 분자인 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)과 종양 세포의 배양이 크기가 100 미크론보다 큰 클러스터에서 세포 응집에 의해 측정된 것과 같이 PBMC 사이의 세포 클러스터링의 활성화를 야기함을 보여준다. 또한, 이들 PBMC 세포 클러스터는 연장된 지속성을 나타내는데, 이는 본 발명의 세포-표적화 분자로 처리하면 공동배양시 장기 T-세포 참여를 촉진할 수 있음을 설명한다(도 17에서 적어도 140시간의 지속 기간을 보임).

[1050] [984] 이전의 실험 데이터의 대부분은 예시적인 세포-표적화 분자인 "비활성 SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"(SEQ ID NO:253)에 기초한다. 본 발명에서는, 또 다른 예시적인 세포-표적화 분자인 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254)를 시험한 결과가 보고된다.

[1051] [985] 종양 세포를 처리하는 것으로 유발된 세포간 T-세포 결합(예를 들어, 표적 종양 세포 사멸)의 유발을 정

량화하기 위해 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254)와 아래와 같이 공동배양 세포간 T-세포 분석이 수행되었다. scFv8에 의해 결합된 세포외 분자에 대해 표적 양성인 세포주 I, J 또는 K의 세포를 100nM 또는 500nM의 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254) 또는 "완충액 단독"으로 37℃에서 5% CO_2의 분위기에서 4시간 동안 배양하였다. 그런 다음 세포를 세척하고 "C2-제한 PBMC"가 함유된 배지와 합쳤다. 표적 종양 세포와 C2-제한 PBMC를 37℃ 및 5% CO_2 분위기에서 하나의 표적 양성 종양 세포에 대한 C2-제한 PBMC를 5:1 비율로 24시간 동안 공동배양되었다. 상청액을 수확하고, 제조사의 지침에 따라 사이토카인-특이적 IFN-γ ELISA 키트(Biolegend, Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 IFN-γ 농도를 측정하였다. 상청액을 수확한 후, 부착 표적 양성 종양 세포를 세척하여 PBMC를 제거하고, 남아있는 부착 세포의 생존력을 제조사의 지침에 따라 RLU로 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석법(G7573 Promega Madison, WI, US)에 의해 평가하였다. 대조군으로서, 어느 C2 에피토프(SEQ ID NO:21) 구성요소가 결여된 그렇지 않으면 "비활성"SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254)와 100% 동일성을 공유하는 세포-표적화 분자 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8"(SEQ ID NO:256)의 100nM 및 500nM로 병렬 실험을 수행하였다.

[1052] [986] 도 18 및 도 19는 표적 양성 종양 세포주 I, J 및 K를 사용하고 세포-표적화 분자를 사용하여 상이한 농도에서 시험한 공동배양 분석 결과를 나타낸다. 이 결과는 표적 양성 종양 세포를 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO: 254)로 배양하고 C2-제한 PBMC로 공동배양한 것이, IFN-γ 분비에 의해 측정된 바와 같이, T-세포 활성화를 야기하고(도 18), PBMC를 통한 종양 세포 사멸을 유발하며(도 19), 이 둘의 효과는 세포-표적화 분자 농도 의존적 방식으로 발생함을 보여준다. 이 결과는 "완충액 단독" 또는 C2 에피토프-펩타이드 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8"(SEQ ID NO:256)이 결핍된 "완충액 단독" 또는 음성 대조군 세포-표적화 분자가 어느 것도 시험된 용량에 관계없이 48시간 공동배양 후의 IFN-γ 분비(그림 18) 또는 96시간 공동배양 후의 표적 세포 사멸(도 19)을 유발시킬 수 없다는 것을 보여준다. 또한, 이들 데이터는 MHC I 제시를 위한 CD8+ T-세포 에피토프를 다른 종양 세포-유형의 범위로 성공적으로 전달하는 본 발명의 하나의 예시적인 세포-표적화 분자의 능력을 설명하는데, 이러한 제시는 표적된 T-세포의 작용을 통해 세포 사멸 및 세포내 T-세포 결합을 야기한다.

[1053] [987] 이전의 실험 데이터의 대부분은 본 발명의 예시적인 "비활성" 형태의 세포-표적화 분자에 기초한다. 본 발명에서는, 본 발명의 예시적인 "활성" 형태의 세포-표적화 분자에 대해 시험하고 그 실험 결과를 보고한다. 여기서, 활성 세포-표적화 분자는 본원의 실시예에서 촉매적으로 활성인 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자를 지칭한다. 예시적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255)는 "비활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2"(SEQ ID NO:254)와 아주 밀접한 과계가 있는데, 단지 하나의 아미노산만이 아미노산 치환체 E168D와 다르다(이 분자들은 전체 시가 독성 이펙터 폴리펩타이드 구성요소 사이에서 99.6%의 동일성 및 전체적으로 99.8%의 동일성을 공유한다). SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255)는 야생형 시가 독소 A1 단편에 필적할만한 촉매 활성을 지니고 그 안에 존재하는 세포를 사멸할 수 있는 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드에 대해서 활성을 갖는 것으로 생각된다.

[1054] [988] 종양 세포를 본 발명의 활성 세포-표적화 분자로 처리하는 것으로 유발된 세포간 T-세포 결합을 정량화하기 위해 활성 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255)를 사용하여 전술한 바와 같이 공동배양 세포간 T-세포 분석을 수행하였다. 간략하게, 세포주 I의 세포를 "완충액 단독" 또는 30nM 또는 100nM의 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255)로 4시간 동안 사전 배양하고, 37℃에서 5% CO_2의 분위기에서 48-96시간 동안 C2-제한 PBMC와 공동배양되었다. 음성 대조군으로서, 30 또는 100nM 세포-표적화 분자 SLT-1A-DI-1::scFv8(SEQ ID NO:257)으로 병행 실험을 수행하였는데, 상기 분자는 어느 C2 에피토프(SEQ ID NO:21)가 결핍되며, 그렇지 않으면 SLT-1A-DI-1::scFv8::C2(SEQ ID NO:255)와 100% 동일성을 공유한다. 도 20은 공동배양 분석에 대한 결과를 보여준다.

[1055] [989] 배양 48시간 후 상청액을 수확하고, 상기에 기재된 바와 같이, 사이토카인-특이적 IFN-γ ELISA 분석을 사용하여 IFN-γ 농도를 측정하였다. 도 20은 IFN-γ ELISA 분석 결과이다. 공동배양 96시간 후, 부착 표적 양성 종양 세포를 세척하여 PBMC를 제거하고, 나머지 부착세포의 세포 생존력을 전술한 바와 같이 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 분석법을 사용하여 평가하였다. 도 20은 상기에서 기술한 IncuCyte® S3 라이브-셀 분석 시스템을 사용하여 RLU에서와 같이 합류로 측정한 부착 세포 생존력 분석 결과이다.

[1056] [990] 도 20에 나타낸 결과는 본 발명의 세포-표적화 분자의 촉매적 활성 형태가, IFN-γ 분비 및 보다 직접적인 작용 메커니즘을 넘어 면역 세포에 의존적인 표적 세포의 사멸(리보솜 억제를 통한 세포 사멸 및 프로그램된 세포 사멸 유발)을 유발시키는 것으로 측정된 것과 같이, T-세포 활성화를 촉진시키는데 있어서 비활성 세포-표

적화 분자와 유사하게 기능할 수 있음을 나타낸다. 이러한 결과는 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자가 면역 활성화를 촉진시키고 적어도 2개의 별개의 작용 메커니즘을 통해 표적 종양 세포 사멸을 유발시키는 능력을 설명하며, 이는 MHC 클래스 I 에피토프-특이적 제한된 PBMC 존재 하에서 보다 많은 표적 세포 사멸을 유발시키는 데 협력하는 기능을 할 수 있다는 것을 설명한다.

[1057] [991] 또한, 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체(pMHC I)를 전시하는 표적 세포에 의한 CTL의 활성화는 상업적으로 이용가능한 CTL 반응 분석법을 사용하여, 예를 들어 CytoTox96 비방사성 분석법(Promega, Madison, WI, USA), 그랜자임(Granzyme) B ELISpot 분석법(Mabtech, Inc., Cincinnati, OH, 미국), 카스파제 활성 분석법, 및 LAMP-1 전위(translocation) 유동 세포 분석법을 사용하여 정량화한다. 특정하게 CTL-매개 표적 세포 사멸을 모니터하기 위해, 당업계에 공지된 바와 같이 시험관내 및 체내 조사를 위해 표적 세포에 카르복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르(CFSE)를 사용하였다(Durward M et al., J Vis Exp 45 pii 2250(2010)).

[1058] **실시예 3. 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 흑색종 세포-표적화 분자**

[1059] [992] 본 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과다면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 시가-유사 독소 1(SLT-1A)의 A 서브유닛으로부터 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 C1-2 에피토프-펩타이드GLDRNSGNY(SEQ ID NO:20)와 같은 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 단백질성 결합 영역은 흑색종 세포에 결합하는 SLT-1A 이펙터 폴리펩타이드에 삽입된다(예를 들어, Cheung M et al., Mol Cancer 9:28 (2010) 참조).

[1060] 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 생성과 생산

[1061] [993] 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드및 CD8+ T-세포 에피토프는 융합되어 단일의 연속 폴리펩타이드를 형성하는데, 이 때 CD8+ T-세포 에피토프는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드에 삽입되거나 포매되지 않는다.

[1062] 흑색종 세포-표적화 분자의 시험관내 특징 결정

[1063] [994] 흑색종 세포에 대한 본 실시예의 세포-표적화 분자의 결합 특성은 형광-기반 유동 세포 분석법에 의해 결정된다. 본 실시예의 특정 흑색종 세포-표적화 융합 단백질에 대한 Bmax는 양성 세포에 대해 0.01-100nM 범위 내의 K_D로 약 50,000-200,000 MFI로 측정된다.

[1064] [995] 본 실시예의 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 이전 실시예에서 상기 기재된 바와 같이 무세포, 시험관내 단백질 번역에서 결정된다. 무세포 단백질 합성에 대한 본 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 유의하다. 특정 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 경우, 이 무세포 분석에서 단백질 합성을 위한 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1065] 흑색종 세포-표적화 분자의 CD8+ 에피토프-펩타이드 화물 전달 기능 결정

[1066] [996] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 특정 에피토프와 복합체를 이루는 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 통상적인 분석법이 사용된다. 이들 하나 이상의 분석법이 실시예 1 및 2에 기재되었다.

[1067] [997] 흑색종 세포-표적화 융합 단백질로 처리된 흑색종 세포는 배양 지속 시간에 따라 처리된 세포의 대다수에서 종종 세포 표면 C1-2-에피토프/MHC 클래스 I 복합체에 대한 양성 신호를 나타낸다. 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상에 인간 MHC 클래스 I 분자와 복합화된 T-세포 에피토프(예: C1-2(SEQ ID NO:20))의 검출은 세포-표적화 분자가 표적 흑색종 세포에 진입하고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 표적 세포에 의한 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로 충분한 CD8+ T-세포 에피토프 펩타이드 화물을 전달할 수 있다는 것을 설명한다.

[1068] 세포 사멸 분석을 사용한 흑색종 세포-표적화 분자의 세포독성 결정

[1069] [998] 본 실시예의 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 세포독성 특성은 흑색 종 세포를 사용하는 상기 실시예에 기재된 바와 같은 일반적인 세포 사멸 분석에 의해 결정된다. 본 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값은 세포주

에 따라 흑색종 세포에 대해 약 0.01-100nM이다. 또한, 전달된 CD8+ T-세포 에피토프를 전시하는 흑색종 표적 세포의 분자간 CD8+ T-세포 결합 유발 및 이 실시예의 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 세포 독성은 본 명세서에 기술된 그리고 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 유발시키는 제시 및 이종성 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접 세포독성에 대해 조사된다.

[1070] 동물 모델을 이용한 흑색종 세포-표적화 분자의 체내 효과 측정

[1071] [999] 동물 모델을 사용하여 본 실시예의 특정 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 체내 효과를 흑색종 세포에서 결정한다(예를 들어, Cheung M et al., Mol Cancer 9:28 (2010) 참조). 실험쥐에서, 본 실시예의 흑색종 세포-표적화 융합 단백질의 정맥내 투여가 인간 흑색종 세포 상에 미치는 효과를 시험하기 위해 다양한 실험쥐 균주가 사용된다. CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 세포독성 및 CTL-매개 세포독성으로 이어지는 제시에 대해서 당업자에게 공지되거나 본 명세서에 기재된 분석법을 사용하여 세포 사멸 효과를 조사한다. 선택적으로, 본 실시예의 세포-표적화 분자의 "불활성" 변종(예: E167D)을 사용하여 세포-표적화 분자의 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 촉매 활성의 부재 하에 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접적인 세포독성을 조사한다.

[1072] **실시예 4. 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드및 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 분자**

[1073] [1000] 본 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과다면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 시가-유사 독소 1(SLT-1A)의 A 서브유닛으로부터 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 C1-2 에피토프-펩타이드GLDRNSGNY(SEQ ID NO:20)와 같은 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 단백질성 결합 영역은 특정 에피토프-펩타이드-MHC 분자 복합체에 특이적인 항체와 같은 T-세포 수용체로부터 유도되고, 상기 복합체는 빌름스 종양 유전자 발현 단백질(WT1) 에피토프-펩타이드 RMFPNAPYL에 결합된 HLA-A0201에 특이적으로 결합할 수 있는 WT1 ab1(US2014/294841)이 있다. HLA-A2-WT1 복합체는 다양한 암세포에 의해 발현될 수 있는데, 그 암은 유방암, 난소암, 전립선암, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종(MM), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성/골수성 백혈병(AML), 및 골수이형성 증후군(MDS)과 같은 것이 있다.

[1074] MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 생성 및 생산

[1075] [1001] 면역글로불린형 결합 영역 αHLA-WT1, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 CD8+ T-세포 에피토프는 함께 융합되어 "SLT-1A::C1-2::αHLA-WT1" 또는"SLT-1A::αHLA-WT1::C1-2"와 같은 단일 연속 폴리펩타이드를 형성하고, 선택적으로, KDEL이 생성된 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 부가된다.

[1076] MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 분자의 시험관내 특성 측정

[1077] [1002] 특정 MHC I 분자-에피토프 복합체 양성 세포 및 음성 세포에 대한 본 실시예의 세포-표적화 분자의 결합 특성이 형광-기반 유동 세포 분석법에 의해 결정된다. 양성 세포에 대한 본 실시예의 특정 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 융합 단백질에 대한 Bmax가 0.01-100nM의 범위 내에서 K_D로 약 50,000-200,000 MFI인 것으로 측정되지만, 이 분석에서 각각의 MHC-에피토프 복합체 음성 세포에 유의한 결합은 없다.

[1078] [1003] 본 실시예의 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 이전 실시예에서 기재된 바와 같이 무세포, 시험관내 단백질 번역에서 결정된다. 무세포 단백질 합성에 대한 본 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 중요하다. 특정 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 경우, 이 무세포 분석법에서 단백질 합성을 위한 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1079] MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 분자의 CD8+ 에피토프-펩타이드화물 전달 기능 결정

[1080] [1004] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 특정 에피토프와 복합체를 이루는 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 통상적인 분석법이 사용된다. 하나 이상의 이 분석법이 실시예 1 및 2에 기재되었다.

[1081] [1005] MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 융합 단백질로 처리된 세포는 배양 지속 시간에 따라 처리된

세포의 대다수에서 종종 세포 표면 C1-2-에피토프/MHC 클래스 I 복합체에 대한 양성 신호를 나타낸다. 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상에 인간 MHC 클래스 I 분자와 복합된 T-세포 에피토프(예: C1-2(SEQ ID NO:20))의 검출은 세포-표적화 분자가 표적 흑색종 세포를 들어가고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 표적 세포에 의한 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로 충분한 CD8+ T-세포 에피토프 펩타이드 화물을 전달할 수 있다는 것을 설명한다.

[1082] 세포 사멸 분석을 사용한 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 분자의 세포독성 결정

[1083] [1006] 본 실시예의 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 세포독성 특성은 특정 MHC-에피토프 복합체 양성 세포를 사용하여 앞의 실시예에 기재된 바와 같은 일반적인 세포-사멸 분석에 의해 결정된다. 또한, 본 실시예의 동일한 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 선택적 세포독성 특성은 각각의 MHC-에피토프 복합체 음성 세포를 사용하여 동일한 일반적인 세포-사멸 분석에 의해 적절한 MHC-에피토프 복합체 양성 세포에 대하여 결정된다. 본 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값은 세포주에 따라 MHC-에피토프 복합체 양성 세포에 대해 약 0.01-100nM이다. 본 실시예의 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 CD_{50} 값은 세포 표면상에 적절한 MHC-에피토프 복합체를 발현하는 세포와 비교하여 세포 표면에 적절한 MHC-에피토프 복합체를 발현하지 않는 세포에 대해 약 10-10,000배(세포독성이 적음)이다. 또한, C1-2-제시 표적 세포의 분자간 CD8+ T-세포 결합 유발 및 이 실시예의 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 세포독성은 본 명세서에 기술된 그리고 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 유발시키는 제시 및 이종성 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접 세포독성에 대해 조사된다.

[1084] 동물 모델을 사용한 MHC-에피토프-복합체-표적화, 세포-표적화 분자의 체내 효과 결정

[1085] [1007] 동물 모델을 사용하여 본 실시예의 특정 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 체내 효과를 종양 세포에서 결정한다. 실험쥐에서, 본 실시예의 MHC-에피토프-복합체 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 정맥내 투여가 특이적으로 MHC-에피토프-복합체 양성 세포에 미치는 효과를 시험하기 위해 다양한 실험쥐 균주가 사용된다. CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 세포독성 및 CTL-매개 세포독성으로 유발되는 제시에 대해서 당업자에게 공지되거나 본 명세서에 기재된 분석법을 사용하여 세포 사멸 효과를 조사한다. 선택적으로, 본 실시예의 세포-표적화 분자의 "비활성" 변종(예: E167D)을 사용하여 세포-표적화 분자의 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 촉매 활성의 부재 하에 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접적인 세포독성을 조사한다.

[1086] **실시예 5. 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 IL-2R-표적화, 세포-표적화 분자**

[1087] [1008] 본 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 시가-유사 독소 1(SLT-1A)의 A 서브유닛으로부터 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 C1-2 에피토프-펩타이드GLDRNSGNY(SEQ ID NO:20)와 같은 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 단백질성 결합 영역이 인간 IL-2R의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 인간 인터류킨 2 수용체(IL-2R)에 대한 리간드(사이토카인 인터류킨 2 또는 IL-2)로부터 유도된다. IL-2R은 T-세포 및 자연 사멸 세포와 같은 다양한 면역 세포 유형에 의해 발현되는 세포-표면 수용체이다.

[1088] IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 생성 그리고 생산

[1089] [1009] 리간드-유형 결합 영역 αIL-2R, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 CD8+ T-세포 에피토프가 함께 융합되어 "C1-2::SLT-1A::IL-2" 또는 "IL-2::C1-2::SLT-1A"와 같은 단일의 연속적인 폴리펩타이드를 생성하는데, 이때 선택적으로 KDEL이 생성된 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 부가된다.

[1090] IL-2R-표적화, 세포-표적화 분자의 시험관내 특성 결정

[1091] [1010] 본 실시예의 IL-2R 양성 세포 및 IL-2R 음성 세포에 대한 세포-표적화 분자의 결합 특성은 형광-기반 유동 세포 분석법에 의해 결정된다. 양성 세포에 대한 특정 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질에 대한 Bmax는 K_D가 0.01-100nM의 범위 내에서 약 50,000-200,000 MFI인 것으로 측정되는 반면, IL-2R 음성 세포에 유의한 결합은 없다.

[1092] [1011] 본 실시예의 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 이전 실시예에서 기술된 바와 같이 무세포, 시험관내 단백질 번역에서 결정된다. 무세포 단백질 합성에 대한 본 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 중요하다. 특정 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 경우, 이 무세포 분석에서 단백질 합성을 위한 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1093] IL-2R-표적화, 세포-표적화 분자의 CD8+ 에피토프-펩타이드 화물 전달 기능 결정

[1094] [1012] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 특정 에피토프와 복합체를 이루는 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 통상적인 분석법이 사용된다. 하나 이상의 이 분석법이 실시예 1 및 2에 기재되었다.

[1095] [1013] IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질로 처리된 세포는 배양 지속 시간에 따라 처리된 세포의 대다수에서 종종 세포 표면 C1-2-에피토프/MHC 클래스 I 복합체에 대한 양성 신호를 나타낸다. 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상에 인간 MHC 클래스 I 분자와 복합된 T-세포 에피토프(예: C1-2(SEQ ID NO:20))의 검출은 세포-표적화 분자가 표적 세포에 진입하고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 표적 세포에 의한 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로 충분한 CD8+ T-세포 에피토프 펩타이드 화물을 전달할 수 있다는 것을 설명한다.

[1096] 세포 사멸 분석을 사용한 IL-2R-표적화, 세포-표적화 분자의 세포독성 결정

[1097] [1014] 본 실시예의 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 세포독성 특성은 IL-2R 양성 세포를 사용하여 앞의 실시예에서 기재된 바와 같은 일반적인 세포-사멸 분석에 의해 결정된다. 또한, 본 실시예의 동일한 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 선택적 세포독성 특성은 IL-2R 양성 세포와 비교하여 IL-2R 음성 세포를 사용하는 동일한 일반적인 세포 사멸 분석에 의해 결정된다. 본 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값은 세포주에 따라 IL-2R 양성 세포에 대해 약 0.01-100nM이다. 본 실시예의 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 CD_{50} 값은 세포 표면상에 IL-2R를 발현하는 세포와 비교하여 세포 표면에 IL-2R 복합체를 발현하지 않는 세포에 대해 약 10-10,000배(세포독성이 적음)이다. 또한, C1-2-제시 표적 세포의 분자간 CD8+ T-세포 결합 유발 및 이 실시예의 IL-2R 표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 세포독성은 본 명세서에 기술된 그리고 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 유발시키는 제시 및 이종성 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접 세포독성에 대해 조사된다.

[1098] 동물 모델을 사용한 IL-2R-표적화, 세포-표적화 분자의 체내 효과 결정

[1099] [1015] 동물 모델을 사용하여 본 실시예의 특정 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 체내 효과를 종양 세포에서 결정한다. 실험쥐에서, 본 실시예의 IL-2R-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 정맥내 투여가 특이적으로 MHC-에피토프-복합체 양성 세포에 미치는 효과를 시험하기 위해 다양한 실험쥐 균주가 사용된다. CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 세포독성 및 CTL-매개 세포독성에 유도되는 제시에 대해서 당업자에게 공지되거나 본원에 기재된 분석법을 사용하여 세포 사멸 효과를 조사한다. 선택적으로, 본 실시예의 세포-표적화 분자의 "비활성" 변종(예: E167D)을 사용하여 세포-표적화 분자의 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 촉매 활성의 부재 하에 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접적인 세포독성을 조사한다.

[1100] **실시예 6. 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 CEA-표적화, 세포-표적화 분자**

[1101] [1016] 성인 인간에서의 암배아성 항원(CEA) 발현은 예를 들어 유방암, 결장암, 폐암, 췌장암 및 위암의 선암과 같은 암세포와 관련된다. 본 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과다면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 시가 독소의 A 서브유닛(StxA)(SEQ ID NO:2)으로부터 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 WO 2015/113005 및 WO 2016/196344에 기술된 F3-에피토프 ILRGSVAHK(SEQ ID NO:26)와 같은 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 면역글로불린형, 결합 영역 αCEA는 Pirie C 외의 C743., J Biol Chem 286: 4165-72(2011)에 기술된 바와 같이 제10 인간 피브로넥틴 III형 도메인 유도 결합 영역 C743과 같은, 인간 암배

아성 항원(CEA) 상의 세포외 항원에 특이적으로 그리고 고친화성으로 결합된다.

[1102] CEA-표적화, 세포-표적화 분자의 생성, 생산 및 정제

[1103] [1017] 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, αCEA 결합 영역 폴리펩타이드, 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 숙련자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 작동 가능하게 연결되어 본 발명의 세포-표적화 분자를 형성한다. 예를 들어, StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA의 하나 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현하는 것으로 융합 단백질을 생성하는데, 이들 각각 융합 단백질은 융합된 단백질성 구성요소들 사이에 본 명세서에 기술된 하나 이상의 단백질성 링커를 선택적으로 갖는다. 이러한 예시적인 CEA-표적화 융합 단백질의 발현은 앞의 실시예에 기재된 바와 같은 무박테리아 및/또는 무세포 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[1104] 예시적인 CEA-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 시험관내 특징 결정

[1105] [1018] 본 실시예의 CEA 양성 세포 및 CEA 음성 세포에 대한 세포-표적화 분자의 결합 특성은 형광-기반 유동 세포 분석법에 의해 결정된다. CEA 양성 세포에 대한 StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA의 Bmax는 K_D가 0.01-100nM의 범위 내에서 약 50,000-200,000 MFI인 것으로 측정되는 반면, CEA 음성 세포에 의미있는 결합은 없다.

[1106] [1019] 본 실시예의 융합 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 이전 실시예에서 기술된 바와 같이 무세포, 시험관내 단백질 번역에서 결정된다. 무세포 단백질 합성에 대한 본 실시예의 세포독성 융합 단백질의 억제 효과는 상당하다. StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA에 대해 측정된 이 무세포 분석에서 단백질 합성에 관한 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1107] CEA-표적화, 세포-표적화 분자의 CD8+ 에피토프-펩타이드 화물 전달 기능 결정

[1108] [1020] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 특정 에피토프와 복합체를 이루는 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 통상적인 분석법이 사용된다. 하나 이상의 이 분석법이 실시예 1 및 2에 기재되었다.

[1109] [1021] CEA-표적화, 세포-표적화 융합 단백질로 처리된 세포는 배양 지속 시간에 따라 처리된 세포의 대다수에서 종종 세포-표면, F3-에피토프/MHC 클래스 I 복합체에 대한 양성 신호를 나타낸다. 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면 상에 인간 MHC 클래스 I 분자와 복합된 T-세포 에피토프 F3(SEQ ID NO:26)의 검출은 세포-표적화 분자가 표적 세포에 진입하고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 표적 세포에 의한 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로 충분한 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 전달할 수 있다는 것을 설명한다.

[1110] 세포 사멸 분석을 사용하여 CEA-표적화, 세포-표적화 분자의 세포독성 결정

[1111] [1022] 본 실시예의 세포-표적화 분자의 세포독성 특성은 CEA 양성 세포를 사용하여 앞의 실시예에서 기재된 바와 같은 일반적인 세포-사멸 분석에 의해 결정된다. 또한, 본 실시예의 예시적인 CEA-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 선택적 세포독성 특성은 CEA 항원 양성 세포와 비교하여 CEA 음성 세포를 사용하는 동일한 일반적인 세포 사멸 분석에 의해 결정된다. 본 실시예의 StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA에 대해 측정된 CD_{50} 값은 세포주에 따라 IL-2R 양성 세포에 대해 약 0.01-100nM이다. 본 실시예의 CEA-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 CD_{50} 값은 세포 표면상에 CEA를 발현하는 세포와 비교하여 세포 표면에 CEA를 발현하지 않는 세포에 대해 약 10-10,000배(세포독성이 적음)이다. 또한, F3-제시 표적 세포의 분자간 CD8+ T-세포 결합 유발 및 StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA의 세포독성은 본 명세서에 기술된 그리고 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 유발시키는 제시 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접 세포독성에 대해 조사된다.

[1112] 동물 모델을 사용한 CEA-표적화, 세포-표적화 분자의 체내 효과 결정

[1113] [1023] 동물 모델을 사용하여 본 실시예의 예시적인 CEA-표적화 융합 단백질의 체내 효과를 종양 세포에서 결정한다. 실험쥐에서, 본 실시예의 세포 표면에 CEA(들)를 발현하는 인간 종양 세포로 실험쥐에 주입된 정맥내 투여 후에 세포-표적화 융합 단백질 StxA::αCEA::F3, StxA::F3::αCEA, αCEA::StxA::F3, F3::αCEA::StxA, αCEA::F3::StxA, 및 F3::StxA::αCEA의 이종 이식 종양에 미치는 효과를 시험하기 위해 다양한 실험쥐 균주가 사

용된다. CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 세포독성 및 CTL-매개 세포독성으로 유발되는 제시에 대해서 당업자에게 공지되거나 본 명세서에 기재된 분석법을 사용하여 세포 사멸 효과를 조사한다. 선택적으로, 본 실시예의 세포-표적화 분자의 "비활성" 변종(예: E167D)을 사용하여 세포-표적화 분자의 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 촉매 활성의 부재 하에 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접적인 세포독성을 조사한다.

[1114] **실시예 7. 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 HER2-표적화, 세포-표적화 분자**

[1115] [1024] HER2 과발현은 유방암, 결장 직장암, 자궁 내막암, 식도암, 위암, 두경부, 폐암, 난소암, 전립선암, 췌장암 및 고환암의 종양 세포에서 HER2 관찰되었다. 본 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과다면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 시가 독소의 A 서브유닛(StxA)(SEQ ID NO:2)으로부터 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 WO 2015/113005 및 WO 2016/196344에 기술된 C3-에피토프 GVMTRGRLK(SEQ ID NO:22)와 같은 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 인간 HER2의 세포외 부분과 결합하는 αHER2 결합 영역은 당업자에게 공지된 이용가능한 면역글로불린형 폴리펩타이드로부터 스크리닝하거나 선택되어 생성된다(예를 들어, HER2의 세포외 에피토프에 고친화성으로 결합되는 안키린 반복 DARPin™ G3 참조: Goldstein R et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 42: 288-301(2015)).

[1116] HER2-표적화, 세포-표적화 분자의 생성, 생산 및 정제

[1117] [1025] 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, αHER2 결합 영역 폴리펩타이드, 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 숙련자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 작동 가능하게 연결되어 본 발명의 세포-표적화 분자를 형성한다. 예를 들어, StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2의 하나 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현하는 것으로 융합 단백질을 생성하는데, 이들 각각 융합 단백질은 융합된 단백질성 구성요소들 사이에 본 명세서에 기술된 하나 이상의 단백질성 링커를 선택적으로 갖는다. 이러한 예시적인 HER2-표적화 융합 단백질의 발현은 앞의 실시예에 기재된 바와 같은 무박테리아 및/또는 무세포 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[1118] 예시적인 HER2-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 시험관내 특징 결정

[1119] [1026] 본 실시예의 HER2 양성 세포 및 HER2 음성 세포에 대한 세포-표적화 분자의 결합 특성은 형광-기반 유동 세포 분석법에 의해 결정된다. HER2 양성 세포에 대한 StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2의 Bmax는 K_D가 0.01-100nM의 범위 내에서 약 50,000-200,000 MFI인 것으로 측정되는 반면, HER2 음성 세포에 유의한 결합은 없다.

[1120] [1027] 본 실시예의 융합 단백질의 리보솜 비활성화 능력은 이전 실시예에서 기술된 바와 같이 무세포, 시험관내 단백질 번역에서 결정된다. 무세포 단백질 합성에 대한 본 실시예의 세포독성 융합 단백질의 억제 효과는 상당하다. StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2에 대해 측정된 이 무세포 분석에서 단백질 합성에 관한 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1121] HER2-표적화, 세포-표적화 분자의 CD8+ 에피토프-펩타이드 화물 전달 기능 결정

[1122] [1028] T-세포 에피토프의 성공적인 전달은 특정 세포 표면, MHC 클래스 I 분자/에피토프 복합체(pMHC I)를 검출하는 것으로 결정될 수 있다. 세포-표적화 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 CD8+ T-세포 에피토프 화물을 전달할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 특정 에피토프와 복합체를 이루는 인간 MHC 클래스 I 분자를 검출하는 통상적인 분석법이 사용된다. 하나 이상의 이 분석법이 실시예 1 및 2에 기재되었다.

[1123] [1029] HER2-표적화, 세포-표적화 융합 단백질로 처리된 세포는 배양 지속 시간에 따라 처리된 세포의 대다수에서 종종 세포-표면, C3-에피토프/MHC 클래스 I 복합체에 대한 양성 신호를 나타낸다. 세포-표적화 분자 처리된 표적 세포의 세포 표면상에 인간 MHC 클래스 I 분자와 복합된 T-세포 에피토프 C3(SEQ ID NO:22)의 검출은 세포-표적화 분자가 표적 세포에 진입하고, 충분한 하위세포 라우팅을 수행하고, 표적 세포에 의한 표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 경로로 충분한 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 화물을 전달할 수 있다는 것을 설명한다.

[1124] 세포 사멸 분석을 사용하여 HER2-표적화, 세포-표적화 분자의 세포독성 결정

[1125] [1030] 본 실시예의 세포-표적화 분자의 세포독성 특성은 HER2 양성 세포를 사용하여 앞의 실시예에서 기재된 바와 같은 일반적인 세포-사멸 분석에 의해 결정된다. 또한, 본 실시예의 예시적인 HER2-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 선택적 세포독성 특성은 HER2 항원 양성 세포와 비교하여 HER2 음성 세포를 사용하는 동일한 일반적인 세포 사멸 분석에 의해 결정된다. 본 실시예의 StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2에 대해 측정된 CD_{50} 값은 세포주에 따라 HER2 양성 세포에 대해 약 0.01-100nM이다. 본 실시예의 HER2-표적화, 세포-표적화 융합 단백질의 CD_{50} 값은 세포 표면상에 HER2를 발현하는 세포와 비교하여 세포 표면에 HER2를 발현하지 않는 세포에 대해 약 10-10,000배(세포 독성이 적음)이다. 또한, C3-제시 표적 세포의 분자간 CD8+ T-세포 참여 유도 및 StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2의 세포독성은 본원에 기술된 그리고 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 유발시키는 제시 및 이종 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접 세포독성에 대해 조사된다.

[1126] 동물 모델을 사용한 HER2-표적화, 세포-표적화 분자의 체내 효과 결정

[1127] [1031] 동물 모델을 사용하여 본 실시예의 예시적인 HER2-표적화 융합 단백질의 체내 효과를 종양 세포에서 결정한다. 실험쥐에서, 본 실시예의 세포 표면에 HER2(들)를 발현하는 인간 종양 세포로 실험쥐에 주입된 정맥내 투여 후에 세포-표적화 융합 단백질 StxA::αHER2::C3, StxA::C3::αHER2, αHER2::StxA::C3, C3::αHER2::StxA, αHER2::C3::StxA, 및 C3::StxA::αHER2의 이종 이식 종양에 미치는 효과를 시험하기 위해 다양한 실험쥐 균주가 사용된다. CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 세포독성 및 CTL-매개 세포독성에 유도되는 제시에 대해서 당업자에게 공지되거나 본 명세서에 기재된 분석법을 사용하여 세포 사멸을 조사한다. 선택적으로, 본 실시예의 세포-표적화 분자의 "비활성" 변종(예: E167D)을 사용하여 세포-표적화 분자의 어느 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드 구성요소의 촉매 활성의 부재 하에 CD8+ T-세포 에피토프 전달에 의한 간접적인 세포독성을 조사한다.

[1128] **실시예 8. 하나의 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드와 상기 시가 독소 A 서브유닛 이펙터 폴리펩타이드 구성요소에 대한 카르복시-말단 위치한 하나 이상의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는, 다양한 세포-유형을 표적화하는 세포-표적화 분자**

[1129] [1032] 이 실시예에서, 3개의 단백질성 구조체가 서로 연관되어 본 발명의 예시적인 세포-표적화 분자를 형성한다. 이 실시예에서, 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드는 탈면역화(WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2016/196344 참조), CD18+ T-세포 과면역화(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2016/196344 참조), R248A/R251A와 같은 퓨린-절단 저항성(WO 2015/191764; 2016/196344)을 제공하는 아미노산 잔기 치환체를 이용하여 전술한 바와 같이 SLT-1A의 A 서브유닛(SEQ ID NO:1)으로부터 유도된다. 하나 이상의 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특성화된 면역원성, 및/또는 상기에 기술된 것과 같은 용이하게 이용가능한 시약에 기초하여 선택된다. 결합 영역 구성요소는 표 10의 1열로부터 선택된 분자로부터의 면역글로불린 도메인으로부터 유도되고 표 10의 2열에 표시된 세포외 표적 생체분자에 결합된다.

[1130] [1033] 당업계에 공지된 시약 및 기술을 사용하여, 다음 3가지 성분, 1) 리간드 또는 면역글로불린-유도 결합 영역, 2) 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드, 및 3) CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드 또는 적어도 하나의 이종 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 보다 큰 폴리펩타이드가 서로 관련하여 본 발명의 세포-표적화 분자를 형성하고, 선택적으로 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드가 분열된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 이펙터 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단에 대한 카르복시 말단에 위치한다. 본 실시예의 예시적인 세포-표적화 분자는 적절한 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 사용하여 이전 실시예에 기재된 바와 같이 시험한다. 본 실시예의 예시적인 세포-표적화 분자는 예를 들어 표 10의 3열에 표시된 질환, 질병 및/또는 장애를 진단 및 치료하기 위해 사용될 수 있다.

표 10

[1131]

결합 영역의 원천	세포외 표적	적용
alemtuzumab	CD52	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역 장애와 같은 B-세포 관련 면역장애
basiliximab	CD25	장기이식 거부 예방과 같은 T-세포 장애, 및 몇 B-세포 혈통 암

brentuximab	CD30	혈액암,B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포 관련 면역 장애
catumaxomab	EpCAM	난소암, 복수 종양, 위암과 같은 각종 암
cetuximab	EGFR	직장암 및 두경부암과 같은 각종 암
daclizumab	CD25	B-세포 혈통 암 및 장기이식거부와 같은 T-세포 장애
daratumumab	CD38	혈액암, B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포 관련 면역장애
dinutuximab	강글리오사이드 GD2	유방암, 골수암, 및 신경모세포증과 같은 각종 암
efalizumab	LFA-1 (CD11a)	건선과 같은 자동면역 장애
ertumaxomab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
gemtuzemab	CD33	골수암 또는 면역장애
ibritumomab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포 암, 및 자동면역 장애와 같은 B-세포 관련 면역장애
inotuzumab	CD22	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포 암, 및 자동면역 장애와 같은 B-세포 관련 면역장애
ipilimumab	CD152	T-세포 관련 장애 및 백혈병, 흑색종 같은 각종 암
muromonab	CD3	장기이식 거부 예방
natalizumab	인테그린 α4	다중 경화증 및 크론병과 같은 자동 면역 장애
obinutuzumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ocaratuzumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ocrelizumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ofatumumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
palivizumab	호흡기세포융합바이러스의 F 단백질	호흡기세포융합바이러스 치료
panitumumab	EGFR	직장암 및 두경부암과 같은 각종 암
pertuzumab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
pro 140	CCR5	HIV 감염 및 T-세포 장애
ramucirumab	VEGFR2	고형종양과 같은 각종 암 및 암 관련 장애
rituximab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
tocilizumab 또는 atlizumab	IL-6 수용체	류마티스 관절염과 같은 자동면역 장애
tositumomab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
trastuzumab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
ublituximab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
vedolizumab	인테그린 α4β7	크론병 및 궤양성 대장염과 같은 자동면역 장애
CD20 결합 항체 및 scFv(s) Geng S et al., *Cell Mol Immunol* 3: 439-43 (2006); Olafesn T et al., *Protein Eng Des Sel* 23: 243-9 (2010)	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
CD22 결합 scFv(들) Kawas S et al., *MAbs* 3: 479-86 (2011)	CD22	B-세포 암 또는 B-세포 관련 면역 장애
CD25 결합 scFv(들) Muramatsu H et al., *Cancer Lett* 225: 225-36 (2005)	CD25	B-세포 혈통의 각종 암 및 T-세포 관련 면역장애

CD30 결합 단일클론 항체(들) Klimka A et al., *Br J Cancer* 83: 252-60 (2000)	CD30	B-세포 암 또는 B-세포/T-세포 관련 면역장애
CD33 결합 단일클론 항체(들) Benedict C et al., *J Immunol Methods* 201: 223-31 (1997)	CD33	혈액암 또는 면역장애
CD38 결합 면역글로불린 도메인 U.S. patent 8,153,765	CD38	혈액암, B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포관련 면역 장애
CD40 결합 scFv(들) Ellmark P et al., *Immunology* 106: 456-63 (2002)	CD40	각종 암 및 면역장애
CD52 결합 단일클론 항체(들) U.S. Patent 7,910,104 B2	CD52	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
CD56 결합 단일클론 항체(들) Shin J et al., *Hybridoma* 18: 521-7 (1999)	CD56	폐암, 메르켈세포 상피성 암, 골수종과 같은 각종 암 및 면역장애
CD79 결합 단일클론 항체(들) Zhang L et al., *Ther Immunol* 2: 191-202 (1995)	CD79	B-세포 또는 B-세포 관련 면역장애
CD248 결합 scFv(들) Zhao A et al., *J Immunol Methods* 363: 221-32 (2011)	CD248	억제 맥관 형성과 같은 각종 암
EpCAM 결합 단일클론 항체(들) Schanzer J et al., *J Immunother* 29: 477-88 (2006)	EpCAM	난소암, 복수종양, 위암과 같은 각종 암
PSMA 결합 단일클론 항체(들) Frigerio B et al., *Eur J Cancer* 49: 2223-32 (2013)	PSMA	전립선암
Eph-B2 결합 단일클론 항체(들) Abengozar M et al., *Blood* 119: 4565-76 (2012)	Eph-B2	직장암 및 전립선암과 같은 각종 암
엔도글린 결합 단일클론 항체(들) Volkel T et al., *Biochim Biophys Res Acta* 1663: 158-66 (2004)	Endoglin	유방암 및 직장암과 같은 각종 암
FAP 결합 단일클론 항체(들) Zhang J et al., *FASEB J* 27: 581-9 (2013)	FAP	육종 및 골암과 같은 각종 암

CEA 결합 항체(들) 및 scFv(들) Neumaier M et al., *Cancer Res* 50: 2128-34 (1990); Pavoni E et al., *BMC Cancer* 6: 4 (2006); Yazaki P et al., *Nucl Med Biol* 35: 151-8 (2008); Zhao J et al., *Oncol Res* 17: 217-22 (2008)	CEA	위암, 췌장암, 폐암 및 유방암과 같은 각종 암
CD24 결합 단일클론 항체(들) Kristiansen G et al., *Lab Invest* 90: 1102-16 (2010)	CD24	방광암과 같은 각종 암
LewisY 항원 결합 scFv(들) Power B et al., *Protein Sci* 12: 734-47 (2003); Feridani A et al., *Cytometry* 71: 361-70(2007)	LewisY 항원	자궁암과 같은 각종 암
adalimumab	TNF-α	각종 암 및 류마티스관절염, 크론병, 판형건선, 건선 류마티스, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환과 같은 면역장애
afelimomab	TNF-α	각종 암 및 면역장애
ald518	IL-6	각종 암 및 류마티스 관절염과 같은 면역장애
anrukinzumab 또는 ima-638	IL-13	각종 암 및 면역장애
briakinumab	IL-12, IL-23	각종 암 및 건선, 류마티스관절염, 염증성 장 질환, 다중 경화증과 같은 면역장애
brodalumab	IL-17	각종 암 및 염증성 질환과 같은 면역장애
canakinumab	IL-1	각종 암 및 염증성 질환과 같은 면역장애
certolizumab	TNF-α	각종 암 및 크론병과 같은 면역장애
fezakinumab	IL-22	각종 암 및 류마티스 관절염, 건선과 같은 면역장애
ganitumab	IGF-I	각종 암
golimumab	TNF-α	각종 암 및 류마티스 관절염, 건선성 관절염 강직성 척수염과 같은 면역장애
infliximab	TNF-α	각종 암 및 류마티스 관절염, 강직성 척수염, 건선성 관절염, 건선, 크론병 고니 양성 대장염 같은 면역장애
ixekizumab	IL-17A	각종 암 및 자동면역 질환과 같은 면역장애
mepolizumab	IL-5	각종 면역장애 및 B-세포 암과 같은 암
nerelimomab	TNF-α	각종 암 및 면역장애
olokizumab	IL6	각종 암 및 면역장애
ozoralizumab	TNF-α	염증
perakizumab	IL17A	각종 암 및 관절염과 같은 면역장애
placulumab	인간 TNF	각종 면역장애 및 암
sarilumab	IL6	각종 암 및 류마티스 관절염, 강직성 척수염과 같은 면역장애
siltuximab	IL-6	각종 암 및 면역장애
sirukumab	IL-6	각종 암 및 류마티스 관절염과 같은 면역장애
tabalumab	BAFF	B-세포 암
ticilimumab 또는 tremelimumab	CTLA-4	각종 암
tildrakizumab	IL23	면역 매개 염증 장애
tnx-650	IL-13	B-세포 암과 같은 각종 암 및 면역장애
tocilizumab 또는 atlizumab	IL-6 수용체	각종 암과 류마티스 관절염과 같은 면역장애
ustekinumab	IL-12, IL-23	각종 암 및 다중 경화증, 건선, 건선성 관절염과 같은 면역장애
각종 성장인자: VEGF, EGF1, EGF2, FGF	VEGFR, EGFR, FGFR	유방암, 대장암과 같은 각종 암 및 혈관화 억제

각종 사이토카인: IL-2, IL-6, IL-23, CCL2, BAFF, TNF, RANKL	IL-2R, IL-6R, IL-23R, CD80/CD86, TNFRSF13/TNFRSF17, TNFR	각종 면역장애 및 암
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체 Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012)	인플루엔자 표면 항원 예를 들어, 적혈구응집소 및 인플루엔자 바탕질 단백질 2	바이러스 감염
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체 Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012)	코로나바이러스 표면 항원	바이러스 감염
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체 Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012)	헤니파바이러스 표면 항원	바이러스 감염

[1132] **표 10. 세포-표적화를 위한 다양한 결합 영역**

[1133] [1034] 본 발명의 몇몇 실시예가 예시의 방법으로 설명되었지만, 본 발명은 많은 수정, 변형 및 개조와 함께, 그리고 다수의 균등물 또는 다른 대안의 사용과 함께 실시될 수 있음이 명백할 것이다. 그러한 균등물이나 대안들은 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 또는 청구범위를 넘어서지 않고 당업자의 범주에 속하는 것으로 볼 수 있다.

[1134] [1035] 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허출원이 그 전체가 참고로 포함되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 인용된 것과 동일한 정도로 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 국제특허출원공보 WO 2014/164693, WO 2014/164680, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, WO 2016/196344, 및 WO 2017/019623 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 인용된다. 미국특허출원공보 US 2007/298434, US 2009/156417, US 2013/196928, US 2016/177284, US 2017/143814 및 US 2017/275382의 개시 내용은 각각 본원에 참고로 인용되었다. WO 2018/106895의 개시도 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본원에 인용된 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열에 대한 GenBank(National Biotechnology Information, 미국 센터)로부터의 모든 전자적으로 이용가능한 생물학적 서열 정보의 완전한 개시는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

Sequence Listing		
ID Number	Text Description	Biological Sequence
SEQ ID NO:1	Shiga-like toxin 1 Subunit A (SLT-1A)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDS STLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:2	Shiga toxin Subunit A (StxA)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDS STLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:3	Shiga-like toxin 2 Subunit A (SLT-2A)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGN YISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFS HISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLM EFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAV ILNCHSTGSYSVRSVSQKQKTECQIVGDRAAIKVNNVLWEANTIAA LLNRKPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:4	Shiga toxin subtype c Subunit A (Stx1cA)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSVNAIL GSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:5	Shiga toxin subtype d Subunit A (Stx1dA)	KEFTLDFSTAKKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDN LFAVDIMGLEPEEERFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTRAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSYSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSILPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:6	Shiga toxin subtype e Subunit A (Stx1eA)	QDFTVDFSTAKKYVDSLNAIRSAIGTPLHSISSGGTSLLMIDNGTGD NLFAVDIRGLDPEEERFDNLRLIIERNNLYVTGFVNRTSNIFYRFADF SHVTFPGTRAVTLSGDSSYTTLQRVAGIGRTGMQINRHSLTTSYLDL MSYSGSSLTQPVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDVSGH SYTMTVEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGGVNAILG SVALILNCHHHTSRVSR
SEQ ID NO:7	Shiga toxin subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 1	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:8	Shiga toxin subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 2	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFA HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID	Shiga toxin	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF

[1135]

NO:9	subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 3	AVDIRGLDIYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFTHI SVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALME FSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVYT MTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:10	Shiga toxin subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 4	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPSVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:11	Shiga toxin subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 5	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYMAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPSVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:12	Shiga toxin subtype 2c Subunit A (Stx2cA) variant 6	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQVLSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILSTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:13	Shiga toxin subtype 2d Subunit A (Stx2dA) variant 1	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFA HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVIPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:14	Shiga toxin subtype 2d Subunit A (Stx2dA) variant 2	REFMIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPEEVDLTLNWGRISNVLPEFRGEGGVRVGRISFNNISAILGTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:15	Shiga toxin subtype 2d Subunit A (Stx2dA) variant 3	REFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTEISTPLEHISQGTTSVSVINHTPPGSYF AVDIRGLDVYQARFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFT HISVPGVTTVSMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVY TMTPGDVDLTLNWGRISNVIPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILSTVA VILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:16	Shiga toxin subtype 2e Subunit A (Stx2eA) variant 1	QEFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTAISTPLEHISQGATSVSVINHTPPGSYI SVGIRGLDVYQERFDHLRLIIERNNLYVAGFVNTTTNTFYRFSDFAH ISLPGVTTISMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALMEF SGNTMTRDASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRLALSETAPVYTM TPEDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEAGVRVGRISFNNISAILGTVAVIL NCHHQGARSVR
SEQ ID NO:17	Shiga toxin subtype 2e Subunit A (Stx2eA) variant 2	QEFTIDFSTQQSYVSSLNSIRTAISTPLEHISQGATSVSVINHTPPGSYI SVGIRGLDVYQAHFDHLRLIIEQNNLYVAGFVNTATNTFYRFSDFA HISLPGVTTISMTTDSSYTTLQRVAALERSGMQISRHSLVSSYLALM EFSGNTMTREASRAVLRFVTVTAEALRFRQIQREFRQALSETAPVYT MTPEDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEDGVRVGRISFNNISAILGTVAV ILNCHHQGARSVR
SEQ ID NO:18	Shiga toxin subtype 2f	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVPGGN YISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNTFYRFSDFS

[1136]

	Subunit A (Stx2fA)	HISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLM EFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAV ILNCHSTGSYSVR
SEQ ID NO:19	T-cell epitope C1	VTEHDTLLY
SEQ ID NO:20	T-cell epitope C1-2	GLDRNSGNY
SEQ ID NO:21	T-cell epitope C2	NLVPMVATV
SEQ ID NO:22	T-cell epitope C3	GVMTRGRLK
SEQ ID NO:23	T-cell epitope C24	VYALPLKML
SEQ ID NO:24	T-cell epitope C24-2	QYDPVAALF
SEQ ID NO:25	T-cell epitope F2	GILGFVFTL
SEQ ID NO:26	T-cell epitope F3	ILRGSVAHK
SEQ ID NO:27	T-cell epitope E2	CLGGLLTMV
SEQ ID NO:28	T-cell epitope-polypeptide $(C2)_3$	NLVPMVATVRRNLVPMVATVRRNLVPMVATV
SEQ ID NO:29	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-FR	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:30	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:31	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:32	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:33	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAA

[1137]

SEQ ID NO:34	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-FR inactive	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:35	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-1 inactive	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:36	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-2 inactive	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:37	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-3 inactive	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSAARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:38	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-DI-4 inactive	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:39	light chain ABR1	QDISNYLA
SEQ ID NO:40	light chain ABR2	LLIYYTSILHS
SEQ ID NO:41	light chain ABR3	QQGNTLPW
SEQ ID NO:42	heavy chain ABR1	YTFTSYWLH
SEQ ID NO:43	heavy chain ABR2	WIGYINPRNDYTEY
SEQ ID NO:44	heavy chain ABR3	RRDITTFY
SEQ ID NO:45	light chain ABR1	QSVLYSANHKNYLA
SEQ ID NO:46	light chain ABR2	LLIYWASTRES
SEQ ID NO:47	light chain ABR3	HQYLSSW
SEQ ID NO:48	heavy chain ABR1	YEFSRSWMN
SEQ ID NO:49	heavy chain ABR2	WVGRIYPGDGDTNYSGKF
SEQ ID NO:50	heavy chain ABR3	RDGSSWDWYFDV

[1138]

SEQ ID NO:51	light chain ABR1	QSIVHSVGNTFLE
SEQ ID NO:52	light chain ABR2	LLIYKVSNRFS
SEQ ID NO:53	light chain ABR3	FQGSQFPY
SEQ ID NO:54	heavy chain CDR1	GYRFTNYWIH
SEQ ID NO:55	heavy chain CDR2	GINPGNNYATYRRKFQG
SEQ ID NO:56	heavy chain CDR3	EGYGNYGAWFAY
SEQ ID NO:57	light chain CDR1	RSSQSLANSYGNTFLS
SEQ ID NO:58	light chain CDR2	GISNRFS
SEQ ID NO:59	light chain CDR3	LQGTHQPYT
SEQ ID NO:60	heavy chain CDR1	GFAFSIYDMS
SEQ ID NO:61	heavy chain CDR2	YISSGGGTTYYPDTVKG
SEQ ID NO:62	heavy chain CDR3	HSGYGTHWGVLFAY
SEQ ID NO:63	light chain CDR1	RASQDISNYLA
SEQ ID NO:64	light chain CDR2	YTSILHS
SEQ ID NO:65	light chain CDR3	QQGNTLPWT
SEQ ID NO:66	heavy chain CDR1	GYTFTDYYIT
SEQ ID NO:67	heavy chain CDR2	WIYPGSGNTKYNEKF
SEQ ID NO:68	heavy chain CDR3	YGNYWFAY
SEQ ID NO:69	light chain CDR1	KASQSVDFDGDSYMN
SEQ ID NO:70	light chain CDR2	AASNLES
SEQ ID NO:71	light chain CDR3	QQSNEDPWT
SEQ ID NO:72	heavy chain CDR1	YTFTTYWMH
SEQ ID NO:73	heavy chain CDR2	WIGYINPSTGYTDY
SEQ ID NO:74	heavy chain CDR3	TRRGPSYGNHGAWFPY
SEQ ID NO:75	light chain CDR1	ENVDTYVS
SEQ ID NO:76	light chain CDR2	LLIYGASNRYT
SEQ ID NO:77	light chain CDR3	GQSYRYPP

[1139]

SEQ ID NO:78	heavy chain CDR1	GYTFTGYYMH
SEQ ID NO:79	heavy chain CDR2	WIDPNSGATTYAQKF
SEQ ID NO:80	heavy chain CDR3	KTTQTTWGFPF
SEQ ID NO:81	light chain CDR1	RASQGVYQWLA
SEQ ID NO:82	light chain CDR2	KASHLYN
SEQ ID NO:83	light chain CDR3	QQLNSYPLT
SEQ ID NO:84	heavy chain CDR1	GYTFTDYWMH
SEQ ID NO:85	heavy chain CDR2	WIGYINPNTAYTDY
SEQ ID NO:86	light chain CDR1	KASENVDSFVS
SEQ ID NO:87	light chain CDR2	GASNRYT
SEQ ID NO:88	light chain CDR3	GQNYRYPLT
SEQ ID NO:89	heavy chain ABR1	FSLISYGVH
SEQ ID NO:90	heavy chain ABR2	WLGVIWRGGSTDY
SEQ ID NO:91	heavy chain ABR3	KTLITTGYAMDY
SEQ ID NO:92	light chain ABR1	EDIYNRLA
SEQ ID NO:93	light chain ABR2	LLISGATSLETG
SEQ ID NO:94	light chain ABR3	QQYWSTP
SEQ ID NO:95	heavy chain ABR1	FTFNSFAMS
SEQ ID NO:96	heavy chain ABR2	WVSAISGSGGGTYY
SEQ ID NO:97	heavy chain ABR3	KDKILWFGEPVFDY
SEQ ID NO:98	light chain ABR1	QSVSSYLA
SEQ ID NO:99	light chain ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:100	light chain ABR3	QQRSNWPP
SEQ ID NO:101	heavy chain ABR1	FSLTSYGVH
SEQ ID NO:102	heavy chain ABR2	WIGVMWRGGSTDY
SEQ ID NO:103	heavy chain ABR3	KSMITTGFVMDS
SEQ ID NO:104	light chain ABR1	EDIYNRLT

[1140]

SEQ ID NO:105	light chain ABR2	LLISGATSLET
SEQ ID NO:106	light chain ABR3	QQYWSNPY
SEQ ID NO:107	heavy chain ABR1	FDFSRSWMN
SEQ ID NO:108	heavy chain ABR2	WIGEINPDSSTINY
SEQ ID NO:109	heavy chain ABR3	RYGNWFPY
SEQ ID NO:110	light chain ABR1	QNVDTNVA
SEQ ID NO:111	light chain ABR2	ALIYSASYRYS
SEQ ID NO:112	light chain ABR3	QQYDSYPL
SEQ ID NO:113	heavy chain ABR1	GTFSSYAFS
SEQ ID NO:114	heavy chain ABR2	WMGRVIPFLGIANS
SEQ ID NO:115	heavy chain ABR3	RDDIAALGPFDY
SEQ ID NO:116	light chain ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:117	light chain ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:118	light chain ABR3	QQYNSYPR
SEQ ID NO:119	heavy chain ABR1	YTFTDYWMQ
SEQ ID NO:120	heavy chain ABR2	WIGTIYPGDGDTGY
SEQ ID NO:121	heavy chain ABR3	RGDYYGSNSLDY
SEQ ID NO:122	light chain ABR1	QDVSTVVA
SEQ ID NO:123	light chain ABR2	RLIYSASYRYI
SEQ ID NO:124	light chain ABR3	QQHYSPPY
SEQ ID NO:125	heavy chain CDR1	GFSLTSYGVH
SEQ ID NO:126	heavy chain CDR2	VMWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:127	heavy chain CDR3	SMITTGFVMDS
SEQ ID NO:128	light chain CDR1	KASEDIYNRLT
SEQ ID NO:129	light chain CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:130	light chain CDR3	QQYWSNPYT
SEQ ID NO:131	heavy chain CDR1	GFSLISYGVH

[1141]

SEQ ID NO:132	heavy chain CDR2	VIWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:133	heavy chain CDR3	TLITTGYAMDY
SEQ ID NO:134	light chain CDR1	KASEDIYNRLA
SEQ ID NO:135	light chain CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:136	light chain CDR3	QQYWSTPT
SEQ ID NO:137	heavy chain CDR1	GFDFSRSWMN
SEQ ID NO:138	heavy chain CDR2	EINPDSSTINYTTSLKD
SEQ ID NO:139	heavy chain CDR3	YGNWFPY
SEQ ID NO:140	light chain CDR1	KASQNVDTNVA
SEQ ID NO:141	light chain CDR2	SASYRYS
SEQ ID NO:142	light chain CDR3	QQYDSYPLT
SEQ ID NO:143	heavy chain ABR1	FDFSRYWMS
SEQ ID NO:144	heavy chain ABR2	WIGEINPTSSTINF
SEQ ID NO:145	heavy chain ABR3	RGNYYRYGDAMDY
SEQ ID NO:146	light chain ABR1	KSVSTSGYSYLH
SEQ ID NO:147	light chain ABR2	LLIYLASNLES
SEQ ID NO:148	light chain ABR3	QHSRELPF
SEQ ID NO:149	heavy chain ABR1	STFTTYWIH
SEQ ID NO:150	heavy chain ABR2	WIGYINPNTGYTEY
SEQ ID NO:151	heavy chain ABR3	VRFITVVGG
SEQ ID NO:152	light chain ABR1	SSVSSSHLH
SEQ ID NO:153	light chain ABR2	LWIYSTSNLAS
SEQ ID NO:154	light chain ABR3	HQYHRSPL
SEQ ID NO:155	heavy chain ABR1	FSLTTYGIGVG
SEQ ID NO:156	heavy chain ABR2	WLTHIWWNDNKYY
SEQ ID NO:157	heavy chain ABR3	YGYTY
SEQ ID NO:158	light chain ABR1	QSLLYSNGNTYLH

[1142]

SEQ ID NO:159	light chain ABR2	LLIYKLSNRFS
SEQ ID NO:160	light chain ABR3	SQSTHVPW
SEQ ID NO:161	heavy chain ABR1	FNIKDTYIH
SEQ ID NO:162	heavy chain ABR2	WVARIYPTNGYTRY
SEQ ID NO:163	heavy chain ABR3	RWGGDGFYAMDY
SEQ ID NO:164	light chain ABR1	QDVNTAVA
SEQ ID NO:165	light chain ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:166	light chain ABR3	QQHYTTPP
SEQ ID NO:167	heavy chain ABR3	RWGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:168	heavy chain ABR1	YSFTSYWIA
SEQ ID NO:169	heavy chain ABR2	YMGLIYPGDSDTKY
SEQ ID NO:170	heavy chain ABR3	RHDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:171	light chain ABR1	SSNIGNNYVS
SEQ ID NO:172	light chain ABR2	LLIYGHTNRPA
SEQ ID NO:173	light chain ABR3	AAWDDSLSGW
SEQ ID NO:174	heavy chain ABR1	YPFTNYGMN
SEQ ID NO:175	heavy chain ABR2	WMGWINTSTGESTF
SEQ ID NO:176	heavy chain ABR3	RWEVYHGYVPY
SEQ ID NO:177	light chain ABR1	QDVYNAVA
SEQ ID NO:178	light chain ABR2	LLIYSASSRYT
SEQ ID NO:179	light chain ABR3	QQHFRTPF
SEQ ID NO:180	heavy chain ABR1	ITFSINTMG
SEQ ID NO:181	heavy chain ABR2	LVALISSIGDTYYA
SEQ ID NO:182	heavy chain ABR3	KRFRTAAQGTDY
SEQ ID NO:183	heavy chain CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:184	heavy chain CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:185	heavy chain CDR3	WGGDGFYAMDY

[1143]

SEQ ID NO:186	light chain CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:187	light chain CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:188	light chain CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:189	heavy chain CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:190	heavy chain CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:191	heavy chain CDR3	WGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:192	light chain CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:193	light chain CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:194	light chain CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:195	heavy chain CDR1	GYSFTSYWIA
SEQ ID NO:196	heavy chain CDR2	LIYPGDSDTKYSPSFQG
SEQ ID NO:197	heavy chain CDR3	HDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:198	light chain CDR1	SGSSSNIGNNYVS
SEQ ID NO:199	light chain CDR2	GHTNRPA
SEQ ID NO:200	light chain CDR3	AAWDDSLSGWV
SEQ ID NO:201	heavy chain CDR1	GITFSINTMG
SEQ ID NO:202	heavy chain CDR2	LISSIGDTYYADSVKG
SEQ ID NO:203	heavy chain CDR3	FRTAAQGTDY
SEQ ID NO:204	heavy chain ABR1	FTFSDSWIH
SEQ ID NO:205	heavy chain ABR2	WVAWISPYGGSTYY
SEQ ID NO:206	heavy chain ABR3	RRHWPGGFDY
SEQ ID NO:207	light chain ABR1	QDVSTAVA
SEQ ID NO:208	light chain ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:209	light chain ABR3	QQYLYHPA
SEQ ID NO:210	heavy chain ABR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:211	heavy chain ABR2	WIGYVNPFNDGTKY
SEQ ID NO:212	heavy chain ABR3	RQAWGYP

[1144]

SEQ ID NO:213	light chain ABR1	ESVEYYGTSLVQ
SEQ ID NO:214	light chain ABR2	LLIYAASSVDS
SEQ ID NO:215	light chain ABR3	QQSRRVPY
SEQ ID NO:216	heavy chain ABR1	YTFTSYDVH
SEQ ID NO:217	heavy chain ABR2	WMGWLHADTGITKF
SEQ ID NO:218	heavy chain ABR3	RERIQLWFDY
SEQ ID NO:219	light chain ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:220	light chain ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:221	light chain ABR3	QQYNSYPY
SEQ ID NO:222	heavy chain ABR1	DTFSTYAIS
SEQ ID NO:223	heavy chain ABR2	WMGGIIPIFGKAHY
SEQ ID NO:224	heavy chain ABR3	RKFHFVSGSPFGMDV
SEQ ID NO:225	light chain ABR1	QSVSSYLA
SEQ ID NO:226	light chain ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:227	light chain ABR3	QQRSNWP
SEQ ID NO:228	heavy chain ABR1	FTFSSYIMM
SEQ ID NO:229	heavy chain ABR2	WVSSIYPSGGITFY
SEQ ID NO:230	heavy chain ABR3	RIKLGTVTTVDY
SEQ ID NO:231	light chain ABR1	SSDVGGYNYVS
SEQ ID NO:232	light chain ABR2	LMIYDVSNRPS
SEQ ID NO:233	light chain ABR3	SSYTSSSTR
SEQ ID NO:234	heavy chain CDR1	GFNIKDYFLH
SEQ ID NO:235	heavy chain CDR2	WINPDNGNTVYDPKFQG
SEQ ID NO:236	heavy chain CDR3	RDYTYEKAALDY
SEQ ID NO:237	light chain CDR1	RASGNIYNYLA
SEQ ID NO:238	light chain CDR2	DAKTLAD
SEQ ID NO:239	light chain CDR3	QHFWSLPFT

[1145]

SEQ ID NO:240	heavy chain CDR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:241	heavy chain CDR2	YVNPFNDGTKYNEMF
SEQ ID NO:242	heavy chain CDR3	QAWGYP
SEQ ID NO:243	light chain CDR1	RATESVEYYGTSLVQ
SEQ ID NO:244	light chain CDR2	AASSVDS
SEQ ID NO:245	light chain CDR3	QQSRRVPYT
SEQ ID NO:246	linker 1	EFPKPSTPPGSSGGAP
SEQ ID NO:247	linker 1 with extension	EFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTL
SEQ ID NO:248	linker 2	GGGGSGG
SEQ ID NO:249	linker 3	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO:250	linker 4	GSTSGSGKPGSGEGS
SEQ ID NO:251	linker 5	GGGGS
SEQ ID NO:252	exemplary cell-targeting molecule SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:253	exemplary cell-targeting molecule inactive SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKNLVPMVATVRRNLVPMVATVRRNLVPMVATV
SEQ ID NO:254	exemplary cell-targeting molecule inactive SLT-1A-DI-1::scFv8::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVD SGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT

[1146]

		KLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMH WVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:255	exemplary cell-targeting molecule SLT-1A-DI-1::scFv8::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVD SGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMH WVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:256	reference cell-targeting molecule 29	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVD SGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMH WVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:257	reference cell-targeting molecule 30	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVD SGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMH WVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:258	reference cell-targeting molecule SLTA-1A-DI-FR::scFv1	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:259	cell-targeting molecule 1 C1::SLT-1A::scFv1	MVTEHDTLLYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG

[1147]

		QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:260	cell-targeting molecule 2 C1-2::SLT-1A::scFv1	MGLDRNSGNYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYG VHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:261	cell-targeting molecule 3 C3::SLT-1A::scFv1	MGVMTRGRLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:262	cell-targeting molecule 4 C24::SLT-1A::scFv1	MVYALPLKMLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYG VHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:263	cell-targeting molecule 5 SLT-1A::scFv1::C1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:264	cell-targeting molecule 6 SLT-1A::scFv1::C24-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK

[1148]

		GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:265	cell-targeting molecule 7 SLT-1A::scFv1::E2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:266	cell-targeting molecule 8 SLT-1A::scFv1::F3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID NO:267	cell-targeting molecule 9 C2::SLT-1A::scFv2	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFM SRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSW GQGSLVTVSS
SEQ ID NO:268	cell-targeting molecule 10 inactive C2::SLT-1A::scFv2	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFM SRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSW GQGSLVTVSS
SEQ ID NO:269	cell-targeting molecule 11 SLT-1A::scFv2::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS

[1149]

		ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:270	cell-targeting molecule 12 inactive SLT-1A::scFv2::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV	
SEQ ID NO:271	cell-targeting molecule 13 F2::SLT-1A::scFv2	MGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:272	cell-targeting molecule 14 scFv3::F2::SLT-1A	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVR GIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPG TTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASRVAR
SEQ ID NO:273	cell-targeting molecule 15 scFv4::F2::SLT-1A	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASRVAR
SEQ ID	cell-targeting	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD

[1150]

NO:274	molecule 16 SLT-1A::scFv5::C2	NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEI KGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVAT V
SEQ ID NO:275	cell-targeting molecule 17 SLT-1A::scFv6::F2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:276	cell-targeting molecule 18 inactive SLT-1A::scFv6::F2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:277	cell-targeting molecule 19 SLT-1A::scFv7::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEI KGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVR QAPGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:278	cell-targeting molecule 20 SLT-1A::scFv1::C2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP

[1151]

		GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:279	wild-type Shiga toxin effector polypeptide (SLT-1A-WT)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:280	reference cell-targeting molecule 21	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:281	reference cell-targeting molecule 22	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS S
SEQ ID NO:282	reference cell-targeting molecule 23	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS S
SEQ ID NO:283	reference cell-targeting molecule 24	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEI KGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID	reference cell-	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD

[1152]

NO:284	targeting molecule 25	NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIK
SEQ ID NO:285	reference cell-targeting molecule 26	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIK
SEQ ID NO:286	reference cell-targeting molecule 27	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEI KGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVR QAPGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:287	reference cell-targeting molecule 28	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:288	exemplary cell-targeting molecule 1	VTEHDTLLYAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH

[1153]

		WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:289	exemplary cell-targeting molecule 2	GLDRNSGNYAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:290	exemplary cell-targeting molecule 3	GVMTRGRLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:291	exemplary cell-targeting molecule 4	VYALPLKMLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:292	exemplary cell-targeting molecule 5	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:293	exemplary cell-targeting molecule 6	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ

[1154]

		GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVS
SEQ ID NO:294	exemplary cell-targeting molecule 7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTA KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDF TLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQ SVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:295	exemplary cell-targeting molecule 8	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:296	exemplary cell-targeting molecule 9	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:297	exemplary cell-targeting molecule 10	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:298	exemplary cell-targeting molecule 11	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV

[1155]

		ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:299	exemplary cell-targeting molecule 12	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:300	exemplary cell-targeting molecule 13	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID NO:301	exemplary cell-targeting molecule 14	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGST SGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNL VPMVATV
SEQ ID NO:302	exemplary cell-targeting molecule 15	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:303	exemplary cell-targeting molecule 16	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY

[1156]

		VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:304	exemplary cell-targeting molecule 17	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKGGG GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPG QRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:305	exemplary cell-targeting molecule 18	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRG LEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:306	exemplary cell-targeting molecule 19	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKPG ASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSF NQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSAS PGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELK NLVPMVATV
SEQ ID NO:307	exemplary cell-targeting molecule 20	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRPNY WYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRA SSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKNLVPMVATV
SEQ ID NO:308	exemplary cell-targeting	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS

[1157]

	molecule 21	HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIVLSQSPAILS ASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KNLVPMVATV
SEQ ID NO:309	exemplary cell-targeting molecule 22	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQAG GSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSSAHHSEDNLVPMVATV
SEQ ID NO:310	exemplary cell-targeting molecule 23	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGD RVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSG SGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKGSTSG SGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWV RQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKM NSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSNLVPMVAT V
SEQ ID NO:311	exemplary cell-targeting molecule 24	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQAG GSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:312	exemplary cell-targeting molecule 25	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPASVSDVPRDLEVVAAT PTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSWKTATISGL KPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGSNLVPMVATV
SEQ ID NO:313	exemplary cell-targeting molecule 26	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTP LQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVA GISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDY

[1158]

		HGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAANLVPMVATV
SEQ ID NO:314	exemplary cell-targeting molecule 27	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTNLVPMVATV
SEQ ID NO:315	exemplary cell-targeting molecule 28	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:316	exemplary cell-targeting molecule 29	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:317	exemplary cell-targeting molecule 30	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:318	exemplary cell-targeting molecule 31	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA

[1159]

		PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY LYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:319	exemplary cell-targeting molecule 32	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQA PGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:320	exemplary cell-targeting molecule 33	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:321	exemplary cell-targeting molecule 34	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQ PGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAI YPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLS QSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFG AGTKLELK
SEQ ID NO:322	exemplary cell-targeting molecule 35	NLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGQVQLVQSGAELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRP NYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNP PTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:323	exemplary cell-targeting molecule 36	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM PKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTPPG SSGGAPNLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISS GGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTG FVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ

[1160]

		IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:324	exemplary cell-targeting molecule 37	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
SEQ ID NO:325	exemplary cell-targeting molecule 38	MNLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:326	exemplary cell-targeting molecule 39	MNLVPMVATVAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:327	exemplary cell-targeting molecule 40	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:328	exemplary cell-targeting molecule 41	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK

[1161]

		GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:329	exemplary cell-targeting molecule 42	MGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:330	exemplary cell-targeting molecule 43	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:331	exemplary cell-targeting molecule 44	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:332	exemplary cell-targeting molecule 45	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:333	exemplary cell-targeting molecule 46	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS

[1162]

		GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:334	exemplary cell-targeting molecule 47	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:335	exemplary cell-targeting molecule 48	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:336	exemplary cell-targeting molecule 49	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:337	exemplary cell-targeting molecule 50	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID	exemplary	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ

[1163]

NO:338	cell-targeting molecule 51	GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:339	exemplary cell-targeting molecule 52	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:340	exemplary cell-targeting molecule 53	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:341	exemplary cell-targeting molecule 54	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:342	exemplary cell-targeting molecule 55	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA

[1164]

		DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:343	exemplary cell-targeting molecule 56	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:344	exemplary cell-targeting molecule 57	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:345	exemplary cell-targeting molecule 58	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:346	exemplary cell-targeting molecule 59	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:347	exemplary cell-targeting molecule 60	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL

[1165]

		GFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:348	exemplary cell-targeting molecule 61	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:349	exemplary cell-targeting molecule 62	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:350	exemplary cell-targeting molecule 63	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:351	exemplary cell-targeting molecule 64	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:352	exemplary cell-targeting molecule 65	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:353	exemplary cell-targeting molecule 66	MQVQLVQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARAQLRPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP

[1166]

		WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:354	exemplary cell-targeting molecule 67	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:355	exemplary cell-targeting molecule 68	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:356	exemplary cell-targeting molecule 69	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:357	exemplary cell-targeting molecule 70	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSG EGSTKGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN

[1167]

		SHHHASAVAA
SEQ ID NO:358	exemplary cell-targeting molecule 71	MEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAE DTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:359	exemplary cell-targeting molecule 72	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD IQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVF TLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:360	exemplary cell-targeting molecule 73	MQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAYLQ QSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIG AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF CARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSEFPKPSTPPGSSGGILGFVF TLGAPAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:361	exemplary cell-targeting molecule 74	MQAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:362	exemplary cell-targeting molecule 75	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLN VIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNL RLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAML

[1168]

		RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWG RLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:363	exemplary cell-targeting molecule 76	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:364	exemplary cell-targeting molecule 77	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:365	exemplary cell-targeting molecule 78	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLAEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:366	exemplary cell-targeting molecule 79	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE

[1169]

		WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:367	exemplary cell-targeting molecule 80	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:368	exemplary cell-targeting molecule 81	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:369	exemplary cell-targeting molecule 82	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:370	exemplary cell-targeting molecule 83	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:371	exemplary cell-targeting	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA

[1170]

	molecule 84	DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:372	exemplary cell-targeting molecule 85	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:373	exemplary cell-targeting molecule 86	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:374	exemplary cell-targeting molecule 87	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:375	exemplary cell-targeting molecule 88	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS

[1171]

SEQ ID NO:376	exemplary cell-targeting molecule 89	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:377	exemplary cell-targeting molecule 90	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:378	exemplary cell-targeting molecule 91	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:379	exemplary cell-targeting molecule 92	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLASVS DVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTV PGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGS
SEQ ID NO:380	exemplary cell-targeting molecule 93	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLASVS DVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTV PGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGS
SEQ ID NO:381	exemplary cell-targeting molecule 94	VTEHDTLLYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID	exemplary	GLDRNSGNYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL

[1172]

NO:382	cell-targeting molecule 95	MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:383	exemplary cell-targeting molecule 96	GVMTRGRLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:384	exemplary cell-targeting molecule 97	VYALPLKMLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:385	exemplary cell-targeting molecule 98	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:386	exemplary cell-targeting molecule 99	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ

[1173]

		GSLVTVS
SEQ ID NO:387	exemplary cell-targeting molecule 100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTA KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDF TLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQ SVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:388	exemplary cell-targeting molecule 101	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:389	exemplary cell-targeting molecule 102	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:390	exemplary cell-targeting molecule 103	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:391	exemplary cell-targeting molecule 104	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG

[1174]

		GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:392	exemplary cell-targeting molecule 105	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:393	exemplary cell-targeting molecule 106	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID NO:394	exemplary cell-targeting molecule 107	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSK NQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSN LVPMVATV
SEQ ID NO:395	exemplary cell-targeting molecule 108	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:396	exemplary cell-targeting molecule 109	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY

[1175]

		ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ GTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:397	exemplary cell-targeting molecule 110	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAP GQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:398	exemplary cell-targeting molecule 111	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:399	exemplary cell-targeting molecule 112	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS FNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSAS PGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELK NLVPMVATV
SEQ ID NO:400	exemplary cell-targeting molecule 113	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRPN YWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCR ASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKNLVPMVATV
SEQ ID NO:401	exemplary cell-targeting molecule 114	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS

[1176]

		VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGG DWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIVLSQSPAIL SASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KNLVPMVATV
SEQ ID NO:402	exemplary cell-targeting molecule 115	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSAHHSEDNLVPMVATV
SEQ ID NO:403	exemplary cell-targeting molecule 116	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLG DRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKGSTS GSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHW VRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFK MNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSNLVPMVA TV
SEQ ID NO:404	exemplary cell-targeting molecule 117	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:405	exemplary cell-targeting molecule 118	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPASVSDVPRDLEVVAA TPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSWKTATISG LKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGSNLVPMVATV
SEQ ID NO:406	exemplary cell-targeting molecule 119	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTP LQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVA GISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDY HGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAANLVPMVA TV
SEQ ID	exemplary	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL

[1177]

NO:407	cell-targeting molecule 120	FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGV PARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLEI KGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:408	exemplary cell-targeting molecule 121	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:409	exemplary cell-targeting molecule 122	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:410	exemplary cell-targeting molecule 123	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ GTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:411	exemplary cell-targeting molecule 124	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY

[1178]

		LYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:412	exemplary cell-targeting molecule 125	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQA PGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:413	exemplary cell-targeting molecule 126	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:414	exemplary cell-targeting molecule 127	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQ PGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAI YPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLS QSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFG AGTKLELK
SEQ ID NO:415	exemplary cell-targeting molecule 128	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGGQVQLVQSGAELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRP NYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGS DIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNP PTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:416	exemplary cell-targeting molecule 129	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM PKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTPPG SSGGAPNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISS GGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTG FVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS

[1179]

		VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:417	exemplary cell-targeting molecule 130	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
SEQ ID NO:418	exemplary cell-targeting molecule 131	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:419	exemplary cell-targeting molecule 132	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:420	exemplary cell-targeting molecule 133	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:421	exemplary cell-targeting molecule 134	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL

[1180]

		TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:422	exemplary cell-targeting molecule 135	MGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:423	exemplary cell-targeting molecule 136	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:424	exemplary cell-targeting molecule 137	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:425	exemplary cell-targeting molecule 138	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:426	exemplary cell-targeting molecule 139	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI

[1181]

		LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:427	exemplary cell-targeting molecule 140	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:428	exemplary cell-targeting molecule 141	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:429	exemplary cell-targeting molecule 142	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:430	exemplary cell-targeting molecule 143	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:431	exemplary cell-targeting	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE

[1182]

	molecule 144	DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:432	exemplary cell-targeting molecule 145	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:433	exemplary cell-targeting molecule 146	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:434	exemplary cell-targeting molecule 147	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:435	exemplary cell-targeting molecule 148	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA

[1183]

		MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:436	exemplary cell-targeting molecule 149	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:437	exemplary cell-targeting molecule 150	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:438	exemplary cell-targeting molecule 151	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:439	exemplary cell-targeting molecule 152	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:440	exemplary cell-targeting molecule 153	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS

[1184]

		GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:441	exemplary cell-targeting molecule 154	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:442	exemplary cell-targeting molecule 155	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:443	exemplary cell-targeting molecule 156	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:444	exemplary cell-targeting molecule 157	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:445	exemplary cell-targeting molecule 158	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:446	exemplary cell-targeting molecule 159	MQVQLVQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARAQLRPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS

[1185]

		NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:447	exemplary cell-targeting molecule 160	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:448	exemplary cell-targeting molecule 161	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:449	exemplary cell-targeting molecule 162	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:450	exemplary cell-targeting molecule 163	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSG EGSTKGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA

[1186]

SEQ ID NO:451	exemplary cell-targeting molecule 164	MEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAE DTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:452	exemplary cell-targeting molecule 165	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD IQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVF TLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:453	exemplary cell-targeting molecule 166	MQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAYLQ QSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIG AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF CARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSEFPKPSTPPGSSGGILGFVF TLGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:454	exemplary cell-targeting molecule 167	MQAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:455	exemplary cell-targeting molecule 168	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLN VIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNL RLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWG

[1187]

		RLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:456	exemplary cell-targeting molecule 169	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:457	exemplary cell-targeting molecule 170	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:458	exemplary cell-targeting molecule 171	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:459	exemplary cell-targeting molecule 172	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA

[1188]

		VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:460	exemplary cell-targeting molecule 173	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:461	exemplary cell-targeting molecule 174	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:462	exemplary cell-targeting molecule 175	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:463	exemplary cell-targeting molecule 176	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:464	exemplary cell-targeting molecule 177	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL

[1189]

		DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:465	exemplary cell-targeting molecule 178	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:466	exemplary cell-targeting molecule 179	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:467	exemplary cell-targeting molecule 180	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:468	exemplary cell-targeting molecule 181	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID	exemplary	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD

[1190]

NO:469	cell-targeting molecule 182	NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:470	exemplary cell-targeting molecule 183	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:471	exemplary cell-targeting molecule 184	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:472	exemplary cell-targeting molecule 185	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:473	exemplary cell-targeting molecule 186	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:474	exemplary cell-targeting molecule 187	VTEHDTLLYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS

[1191]

		LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:475	exemplary cell-targeting molecule 188	GLDRNSGNYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:476	exemplary cell-targeting molecule 189	GVMTRGRLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:477	exemplary cell-targeting molecule 190	VYALPLKMLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:478	exemplary cell-targeting molecule 191	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:479	exemplary cell-targeting molecule 192	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ

[1192]

		SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVS
SEQ ID NO:480	exemplary cell-targeting molecule 193	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTA KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDF TLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQ SVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:481	exemplary cell-targeting molecule 194	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:482	exemplary cell-targeting molecule 195	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:483	exemplary cell-targeting molecule 196	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:484	exemplary cell-targeting molecule 197	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM

[1193]

		SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:485	exemplary cell-targeting molecule 198	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:486	exemplary cell-targeting molecule 199	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID NO:487	exemplary cell-targeting molecule 200	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSK NQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSN LVPMVATV
SEQ ID NO:488	exemplary cell-targeting molecule 201	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:489	exemplary cell-targeting	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS

[1194]

	molecule 202	HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ GTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:490	exemplary cell-targeting molecule 203	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAP GQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:491	exemplary cell-targeting molecule 204	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:492	exemplary cell-targeting molecule 205	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS FNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSAS PGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELK NLVPMVATV
SEQ ID NO:493	exemplary cell-targeting molecule 206	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRPN YWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCR ASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKNLVPMVATV

[1195]

SEQ ID NO:494	exemplary cell-targeting molecule 207	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGG DWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIVLSQSPAIL SASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KNLVPMVATV
SEQ ID NO:495	exemplary cell-targeting molecule 208	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSAHHSEDNLVPMVATV
SEQ ID NO:496	exemplary cell-targeting molecule 209	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLG DRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKGSTS GSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHW VRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFK MNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSNLVPMVA TV
SEQ ID NO:497	exemplary cell-targeting molecule 210	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:498	exemplary cell-targeting molecule 211	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPASVSDVPRDLEVVA ATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSWKTATIS GLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGSNLVPMVATV
SEQ ID NO:499	exemplary cell-targeting molecule 212	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTP LQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVA

[1196]

		GISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDY HGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAANLVPMVA TV
SEQ ID NO:500	exemplary cell-targeting molecule 213	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGV PARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLEI KGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:501	exemplary cell-targeting molecule 214	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:502	exemplary cell-targeting molecule 215	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:503	exemplary cell-targeting molecule 216	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ GTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:504	exemplary cell-targeting molecule 217	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVE

[1197]

		SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY LYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:505	exemplary cell-targeting molecule 218	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQA PGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:506	exemplary cell-targeting molecule 219	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:507	exemplary cell-targeting molecule 220	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQ PGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAI YPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLS QSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFG AGTKLELK
SEQ ID NO:508	exemplary cell-targeting molecule 221	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGGQVQLVQSGAELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRP NYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNP PTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:509	exemplary cell-targeting molecule 222	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM PKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTPPG

[1198]

		SSGGAPNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISS GGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTG FVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:510	exemplary cell-targeting molecule 223	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
SEQ ID NO:511	exemplary cell-targeting molecule 224	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:512	exemplary cell-targeting molecule 225	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:513	exemplary cell-targeting molecule 226	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:514	exemplary cell-targeting molecule 227	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS

[1199]

		GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:515	exemplary cell-targeting molecule 228	MGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:516	exemplary cell-targeting molecule 229	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:517	exemplary cell-targeting molecule 230	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:518	exemplary cell-targeting molecule 231	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV

[1200]

SEQ ID NO:519	exemplary cell-targeting molecule 232	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:520	exemplary cell-targeting molecule 233	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:521	exemplary cell-targeting molecule 234	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:522	exemplary cell-targeting molecule 235	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:523	exemplary cell-targeting molecule 236	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL

[1201]

		TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:524	exemplary cell-targeting molecule 237	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:525	exemplary cell-targeting molecule 238	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:526	exemplary cell-targeting molecule 239	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:527	exemplary cell-targeting molecule 240	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:528	exemplary cell-targeting molecule 241	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS

[1202]

		RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:529	exemplary cell-targeting molecule 242	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:530	exemplary cell-targeting molecule 243	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:531	exemplary cell-targeting molecule 244	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:532	exemplary cell-targeting molecule 245	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI

[1203]

		LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:533	exemplary cell-targeting molecule 246	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:534	exemplary cell-targeting molecule 247	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:535	exemplary cell-targeting molecule 248	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:536	exemplary cell-targeting molecule 249	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:537	exemplary cell-targeting molecule 250	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:538	exemplary cell-targeting molecule 251	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL

[1204]

SEQ ID NO:539	exemplary cell-targeting molecule 252	MQVQLVQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARAQLRPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:540	exemplary cell-targeting molecule 253	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:541	exemplary cell-targeting molecule 254	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:542	exemplary cell-targeting molecule 255	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:543	exemplary cell-targeting molecule 256	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSG EGSTKGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL

[1205]

		GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:544	exemplary cell-targeting molecule 257	MEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAE DTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:545	exemplary cell-targeting molecule 258	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD IQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVF TLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:546	exemplary cell-targeting molecule 259	MQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAYLQ QSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIG AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF CARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSEFPKPSTPPGSSGGILGFVF TLGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:547	exemplary cell-targeting molecule 260	MQAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:548	exemplary cell-targeting	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN

[1206]

	molecule 261	YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLN VIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNL RLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWG RLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA NLVPMVATV
SEQ ID NO:549	exemplary cell-targeting molecule 262	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:550	exemplary cell-targeting molecule 263	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:551	exemplary cell-targeting molecule 264	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:552	exemplary cell-targeting molecule 265	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS

[1207]

SEQ ID NO:553	exemplary cell-targeting molecule 266	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:554	exemplary cell-targeting molecule 267	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:555	exemplary cell-targeting molecule 268	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:556	exemplary cell-targeting molecule 269	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:557	exemplary cell-targeting molecule 270	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL

[1208]

		LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:558	exemplary cell-targeting molecule 271	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:559	exemplary cell-targeting molecule 272	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:560	exemplary cell-targeting molecule 273	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:561	exemplary cell-targeting molecule 274	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:562	exemplary cell-targeting molecule 275	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:563	exemplary cell-targeting	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA

[1209]

	molecule 276	DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLASVS DVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTV PGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGS
SEQ ID NO:564	exemplary cell-targeting molecule 277	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:565	exemplary cell-targeting molecule 278	VTEHDTLLYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:566	exemplary cell-targeting molecule 279	GLDRNSGNYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:567	exemplary cell-targeting molecule 280	GVMTRGRLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:568	exemplary cell-targeting molecule 281	VYALPLKMLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS

[1210]

		FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:569	exemplary cell-targeting molecule 282	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:570	exemplary cell-targeting molecule 283	GILGFVFTLAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN AFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVS
SEQ ID NO:571	exemplary cell-targeting molecule 284	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTA KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDF TLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQ SVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:572	exemplary cell-targeting molecule 285	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID	exemplary	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL

[1211]

NO:573	cell-targeting molecule 286	FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:574	exemplary cell-targeting molecule 287	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:575	exemplary cell-targeting molecule 288	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:576	exemplary cell-targeting molecule 289	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:577	exemplary cell-targeting molecule 290	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID	exemplary	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL

[1212]

NO:578	cell-targeting molecule 291	FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSK NQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSN LVPMVATV
SEQ ID NO:579	exemplary cell-targeting molecule 292	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:580	exemplary cell-targeting molecule 293	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ GTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:581	exemplary cell-targeting molecule 294	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAP GQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:582	exemplary cell-targeting molecule 295	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA

[1213]

		DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:583	exemplary cell-targeting molecule 296	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS FNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSAS PGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELK NLVPMVATV
SEQ ID NO:584	exemplary cell-targeting molecule 297	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRPN YWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCR ASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKNLVPMVATV
SEQ ID NO:585	exemplary cell-targeting molecule 298	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGG DWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIVLSQSPAIL SASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KNLVPMVATV
SEQ ID NO:586	exemplary cell-targeting molecule 299	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSAHHSEDNLVPMVATV
SEQ ID NO:587	exemplary cell-targeting molecule 300	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLG DRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFS GSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKGSTS GSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHW VRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFK

[1214]

		MNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSNLVPMVA TV
SEQ ID NO:588	exemplary cell-targeting molecule 301	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTD YWGQGTQVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:589	exemplary cell-targeting molecule 302	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGV PARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLEI KGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:590	exemplary cell-targeting molecule 303	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTP LQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVA GISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDY HGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAANLVPMVA TVNLVPMVATV
SEQ ID NO:591	exemplary cell-targeting molecule 304	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGV PARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLEI KGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:592	exemplary cell-targeting molecule 305	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:593	exemplary cell-targeting	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN

[1215]

	molecule 306	NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:594	exemplary cell-targeting molecule 307	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ GTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:595	exemplary cell-targeting molecule 308	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN AFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY LYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:596	exemplary cell-targeting molecule 309	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQA PGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:597	exemplary cell-targeting molecule 310	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVH WVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS

[1216]

SEQ ID NO:598	exemplary cell-targeting molecule 311	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQ PGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAI YPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLS QSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFG AGTKLELK
SEQ ID NO:599	exemplary cell-targeting molecule 312	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAGGGGSGGGQVQLVQSGAELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQLRP NYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNP PTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:600	exemplary cell-targeting molecule 313	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM PKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTPPG SSGGAPNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISS GGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTG FVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:601	exemplary cell-targeting molecule 314	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN AFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
SEQ ID NO:602	exemplary cell-targeting molecule 315	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID	exemplary	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS

[1217]

NO:603	cell-targeting molecule 316	LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRG FRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:604	exemplary cell-targeting molecule 317	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:605	exemplary cell-targeting molecule 318	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:606	exemplary cell-targeting molecule 319	MGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRH SLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:607	exemplary cell-targeting molecule 320	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT

[1218]

		TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:608	exemplary cell-targeting molecule 321	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:609	exemplary cell-targeting molecule 322	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:610	exemplary cell-targeting molecule 323	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:611	exemplary cell-targeting molecule 324	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:612	exemplary cell-targeting molecule 325	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS

[1219]

		GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:613	exemplary cell-targeting molecule 326	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:614	exemplary cell-targeting molecule 327	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:615	exemplary cell-targeting molecule 328	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:616	exemplary cell-targeting molecule 329	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID	exemplary	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP

[1220]

NO:617	cell-targeting molecule 330	KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:618	exemplary cell-targeting molecule 331	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:619	exemplary cell-targeting molecule 332	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:620	exemplary cell-targeting molecule 333	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:621	exemplary cell-targeting molecule 334	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFA VDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSH

[1221]

		VTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:622	exemplary cell-targeting molecule 335	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:623	exemplary cell-targeting molecule 336	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAV DILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVM TAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:624	exemplary cell-targeting molecule 337	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:625	exemplary cell-targeting molecule 338	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:626	exemplary cell-targeting molecule 339	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL

[1222]

SEQ ID NO:627	exemplary cell-targeting molecule 340	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:628	exemplary cell-targeting molecule 341	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:629	exemplary cell-targeting molecule 342	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:630	exemplary cell-targeting molecule 343	MQVQLVQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARAQLRPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:631	exemplary cell-targeting molecule 344	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:632	exemplary cell-targeting molecule 345	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP

[1223]

		KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:633	exemplary cell-targeting molecule 346	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:634	exemplary cell-targeting molecule 347	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSG EGSTKGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAA
SEQ ID NO:635	exemplary cell-targeting molecule 348	MEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAE DTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:636	exemplary cell-targeting molecule 349	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD IQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVF TLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI

[1224]

		LGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:637	exemplary cell-targeting molecule 350	MQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAYLQ QSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIG AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF CARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSEFPKPSTPPGSSGGILGFVF TLGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFY RFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLD DLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSI NAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:638	exemplary cell-targeting molecule 351	MQAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGF DFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:639	exemplary cell-targeting molecule 352	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLN VIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNL RLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWG RLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA NLVPMVATV
SEQ ID NO:640	exemplary cell-targeting molecule 353	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDIL GFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN SHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:641	exemplary cell-targeting molecule 354	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG

[1225]

		SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:642	exemplary cell-targeting molecule 355	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:643	exemplary cell-targeting molecule 356	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:644	exemplary cell-targeting molecule 357	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:645	exemplary cell-targeting molecule 358	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDV WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:646	exemplary cell-targeting molecule 359	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS

[1226]

		GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:647	exemplary cell-targeting molecule 360	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVM TQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLL IYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLE YPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGASV KMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNE KFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVF DYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:648	exemplary cell-targeting molecule 361	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:649	exemplary cell-targeting molecule 362	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:650	exemplary cell-targeting molecule 363	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:651	exemplary cell-targeting	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA

[1227]

	molecule 364	DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:652	exemplary cell-targeting molecule 365	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:653	exemplary cell-targeting molecule 366	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:654	exemplary cell-targeting molecule 367	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:655	exemplary cell-targeting molecule 368	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGD NLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNAFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL ALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:656	exemplary cell-targeting molecule 369	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNL FAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGAS YVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGV PARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLEI

[1228]

		KGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:657	exemplary cell-targeting molecule 370	VTEHDTLLYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:658	exemplary cell-targeting molecule 371	GLDRNSGNYKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:659	exemplary cell-targeting molecule 372	GVMTRGRLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:660	exemplary cell-targeting molecule 373	VYALPLKMLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:661	exemplary cell-targeting molecule 374	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG

[1229]

		QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:662	exemplary cell-targeting molecule 375	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATS LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQ GTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSR LNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVS
SEQ ID NO:663	exemplary cell-targeting molecule 376	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTA KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGID PEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTT AVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:664	exemplary cell-targeting molecule 377	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGI DPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:665	exemplary cell-targeting molecule 378	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSVTEHDTLLY
SEQ ID NO:666	exemplary cell-targeting molecule 379	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[1230]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:667	exemplary cell-targeting molecule 380	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSQYDPVAALF
SEQ ID NO:668	exemplary cell-targeting molecule 381	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSCLGGLLTMV
SEQ ID NO:669	exemplary cell-targeting molecule 382	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSILRGSVAHK
SEQ ID NO:670	exemplary cell-targeting molecule 383	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSK NQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSN LVPMVATV
SEQ ID NO:671	exemplary cell-targeting molecule 384	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD

[1231]

		LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:672	exemplary cell-targeting molecule 385	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:673	exemplary cell-targeting molecule 386	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQA PGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:674	exemplary cell-targeting molecule 387	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKG GGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTA ADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:675	exemplary cell-targeting molecule 388	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELV KPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGD TSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYG SSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILS ASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGV PARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLE LKNLVPMVATV
SEQ ID	exemplary	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN

[1232]

NO:676	cell-targeting molecule 389	LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAELV KPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNG DTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQL RPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSDIVLSQSPAILSASPGEKVTM TCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSG TSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKNLVPMVA TV
SEQ ID NO:677	exemplary cell-targeting molecule 390	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELV KPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGD TSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYG GDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIVLSQSPAI LSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLE IKNLVPMVATV
SEQ ID NO:678	exemplary cell-targeting molecule 391	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQG TDYWGQGTQVTVSSAHHSEDNLVPMVATV
SEQ ID NO:679	exemplary cell-targeting molecule 392	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVS LGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSR FSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKGS TSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFF KMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSNLVPMV ATV
SEQ ID NO:680	exemplary cell-targeting molecule 393	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYA DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGT DYWGQGTQVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:681	exemplary cell-targeting	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD

[1233]

	molecule 394	FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPASVSDVPRDLEVV AATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSWKTATI SGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISINYRTGSNLVPMVATV
SEQ ID NO:682	exemplary cell-targeting molecule 395	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTP LQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVA GISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDY HGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAANLVPMVA TV
SEQ ID NO:683	exemplary cell-targeting molecule 396	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFAD FSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVD SGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMH WVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSANLVPMVATV
SEQ ID NO:684	exemplary cell-targeting molecule 397	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:685	exemplary cell-targeting molecule 398	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:686	exemplary cell-targeting molecule 399	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM

[1234]

		TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:687	exemplary cell-targeting molecule 400	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY LYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:688	exemplary cell-targeting molecule 401	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAGGGGSGGDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:689	exemplary cell-targeting molecule 402	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGV HWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:690	exemplary cell-targeting molecule 403	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPQVQL QQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIG AIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYY CARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQIV LSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYA TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPT FGAGTKLELK
SEQ ID NO:691	exemplary cell-targeting molecule 404	NLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF

[1235]

		RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAGGGGSGGQVQLVQSGAELV KPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNG DTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAQL RPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:692	exemplary cell-targeting molecule 405	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM PKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTPPG SSGGAPNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISS GGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTG FVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:693	exemplary cell-targeting molecule 406	GILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHS LTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRIS FGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
SEQ ID NO:694	exemplary cell-targeting molecule 407	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFM SRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSW GQGSLVTVSS
SEQ ID NO:695	exemplary cell-targeting molecule 408	MNLVPMVATVKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQI NRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISG ATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTF GQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFM SRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSW GQGSLVTVSS
SEQ ID NO:696	exemplary cell-targeting molecule 409	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI

[1236]

		LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:697	exemplary cell-targeting molecule 410	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSL TSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDN SKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVS SNLVPMVATV
SEQ ID NO:698	exemplary cell-targeting molecule 411	MGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGR ISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFG QGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQESGPGLVRPSQTLSLT CTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:699	exemplary cell-targeting molecule 412	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVR GIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPG TTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASAVAA
SEQ ID NO:700	exemplary cell-targeting molecule 413	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA

[1237]

SEQ ID NO:701	exemplary cell-targeting molecule 414	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEI KGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSNLVPMVAT V
SEQ ID NO:702	exemplary cell-targeting molecule 415	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:703	exemplary cell-targeting molecule 416	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF GQGTKVEIKGILGFVFTL
SEQ ID NO:704	exemplary cell-targeting molecule 417	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEI KGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVR QAPGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:705	exemplary cell-targeting molecule 418	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK

[1238]

		GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPP GRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVT AADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSNLVPMVATV
SEQ ID NO:706	exemplary cell-targeting molecule 419	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQG LEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDS AVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGI DPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:707	exemplary cell-targeting molecule 420	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA
SEQ ID NO:708	exemplary cell-targeting molecule 421	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVR GIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPG TTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:709	exemplary cell-targeting molecule 422	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVR GIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPG TTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:710	exemplary cell-targeting molecule 423	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS

[1239]

		RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:711	exemplary cell-targeting molecule 424	MDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWS TPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSI TCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMS RLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQ GTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVD SLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAV AAKDEL
SEQ ID NO:712	exemplary cell-targeting molecule 425	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFA VDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:713	exemplary cell-targeting molecule 426	MDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPG QSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDG TKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYY GSRVFDYWGQGTTLTVSSAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEF TLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFA VDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSH VTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSY VMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:714	exemplary cell-targeting molecule 427	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAV DVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHV TFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYV MTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA

[1240]

		LILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:715	exemplary cell-targeting molecule 428	MDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPG QSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCS QSSHVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSEL KKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNT GEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGK NEAWFAYWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFT LDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAV DVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHV TFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYV MTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:716	exemplary cell-targeting molecule 429	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVF YRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLT TSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFG SINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:717	exemplary cell-targeting molecule 430	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVF YRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLT TSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFG SINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:718	exemplary cell-targeting molecule 431	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSAHHSEDPSSKAPKAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:719	exemplary cell-targeting molecule 432	MEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQ RELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGIL GFVFTLGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSG GTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGF VNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:720	exemplary cell-targeting molecule 433	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT

[1241]

		GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:721	exemplary cell-targeting molecule 434	MAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTEFPKPSTP PGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTIS SGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFR QIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQD SVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:722	exemplary cell-targeting molecule 435	MQVQLVQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARAQLRPNYWYFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSDIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWIS NPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGI DPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:723	exemplary cell-targeting molecule 436	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA
SEQ ID NO:724	exemplary cell-targeting molecule 437	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA
SEQ ID NO:725	exemplary cell-targeting molecule 438	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV

[1242]

		RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA
SEQ ID NO:726	exemplary cell-targeting molecule 439	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGSTSGSGKPGSG EGSTKGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAA
SEQ ID NO:727	exemplary cell-targeting molecule 440	MEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAE DTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFS TAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVR GIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPG TTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASAVAA
SEQ ID NO:728	exemplary cell-targeting molecule 441	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD IQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVF TLKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSG DNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRF ADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSY LDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDL SGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINA ILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:729	exemplary cell-targeting molecule 442	MQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAYLQ QSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIG AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF CARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSEFPKPSTPPGSSGGILGFVF TLGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVF YRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLT TSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFG SINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:730	exemplary cell-targeting	MQAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQ GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE

[1243]

	molecule 443	DSAVYFCARVVYYSNSYWYFDVWGTGTTVTVSGSTSGSGKPGSGE GSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGAGTKLELKSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFST AKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGI DPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGT TAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:731	exemplary cell-targeting molecule 444	ASVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWCRQRCADSYRITYGETGGNSPV QEFTVPGSWKTATISGLKPGVDYTITVYVVTHYYGWDRYSHPISIN YRTGSEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLDFSTAKTYVDSLN VIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNN LRLIVERNNLSVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWG RLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:732	exemplary cell-targeting molecule 445	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:733	exemplary cell-targeting molecule 446	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAACITGDALVALPEGESVRIADIVPGARPNSDNAIDLKV LDRHGNPVLADRLFHSGEHPVYTVRTVEGLRVTGTANHPLLCLVD VAGVPTLLWKLIDEIKPGDYAVIQRSAFSVDCAGFARGKPEFAPTTY TVGVPGLVRFLEAHHRDPDAQAIADELTDGRFYYAKVASVTDAGV QPVYSLRVDTADHAFITNGFVSHATGLTGLNSGLTTNPGVSAWQV NTAYTAGQLVTYNGKTYKCLQPHTSLAGWEPSNVPALWQLQ
SEQ ID NO:734	exemplary cell-targeting molecule 447	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQ GLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSE DSAVYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGS

[1244]

		GEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSP KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WISNPPTFGAGTKLELKEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLKEFTLD FSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFP GTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTA EDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILN CHHHASAVAAKDEL
SEQ ID NO:735	exemplary cell-targeting molecule 448	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLMQV QLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLE WIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISN PPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:736	exemplary cell-targeting molecule 449	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:737	exemplary cell-targeting molecule 450	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIEL TQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFG GGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITK DNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO:738	exemplary cell-targeting molecule 451	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV

[1245]

		KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD VWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:739	exemplary cell-targeting molecule 452	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD VWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:740	exemplary cell-targeting molecule 453	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIV MTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQ LLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQH LEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGA SVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKY NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSR VFDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:741	exemplary cell-targeting molecule 454	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIV MTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQ LLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQH LEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLQQSGPELIKPGA SVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKY NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSR VFDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:742	exemplary cell-targeting molecule 455	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:743	exemplary cell-targeting molecule 456	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI

[1246]

		LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIQL TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRL LIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSH VPPITFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTF DDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:744	exemplary cell-targeting molecule 457	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:745	exemplary cell-targeting molecule 458	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVA LISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC KRFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:746	exemplary cell-targeting molecule 459	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAAHHSEDPSSKAPKAPGILGFVFTLEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVAL ISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCK RFRTAAQGTDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO:747	exemplary cell-targeting molecule 460	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:748	exemplary cell-targeting molecule 461	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL

[1247]

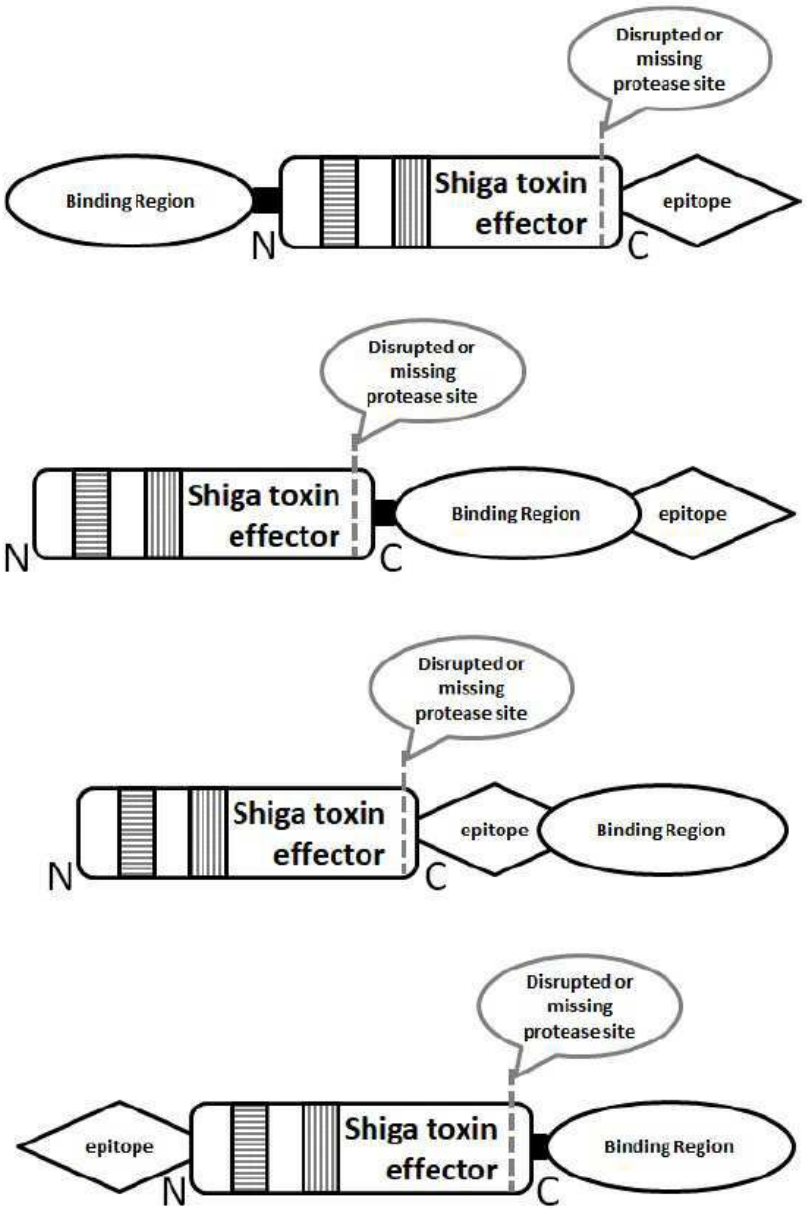
		TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:749	exemplary cell-targeting molecule 461	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGD NLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFA DFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAI LGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPGILGFVFTLDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKL LIYAASSVDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRR VPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA NLVPMVATV

[1248]

도면

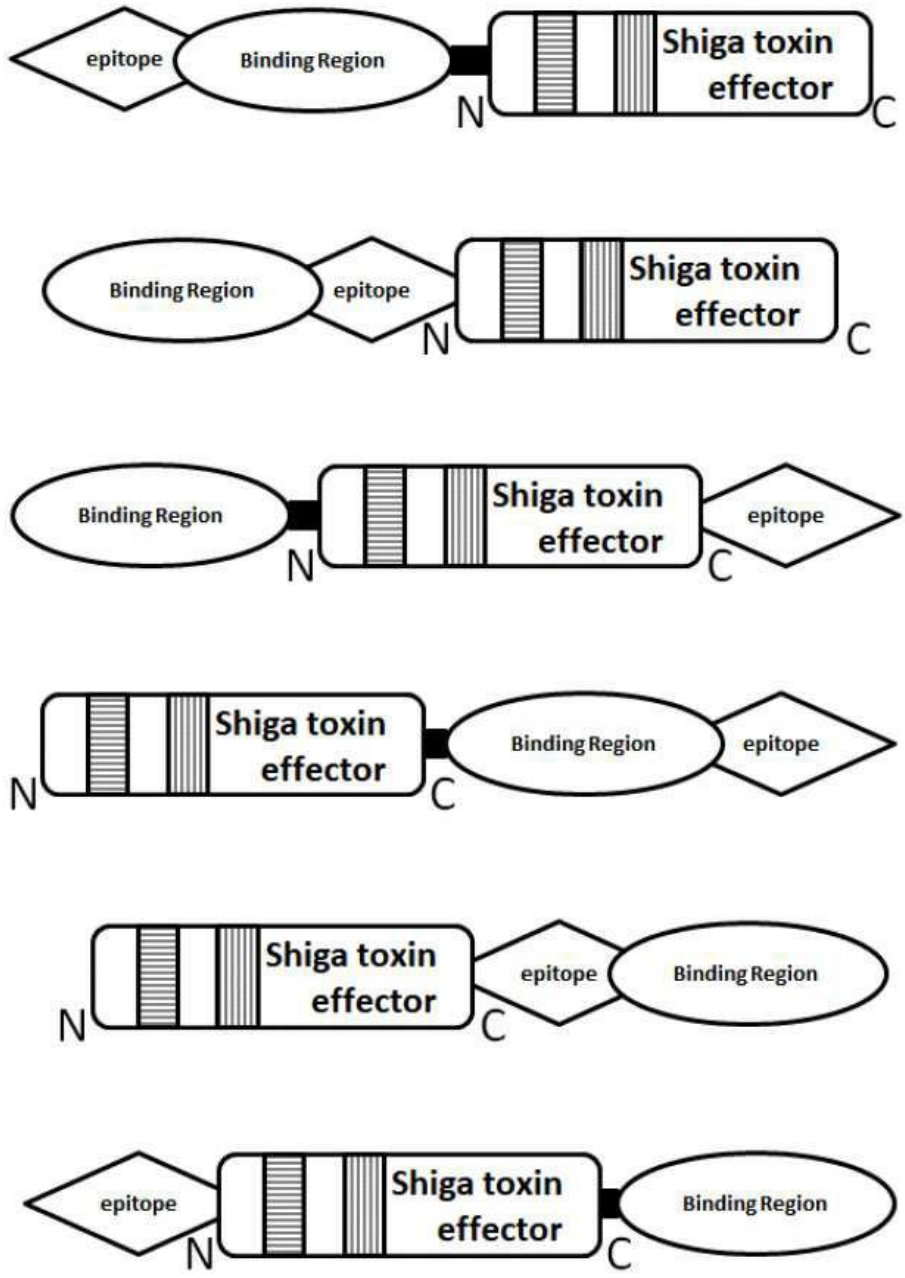
도면1a

포매된 T-세포 에피토프를 갖는 퓨린-절단 저항성, 탈면역된 시가 독소 이펙터에 대해 카르복시 말단에 위치한 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 각각 갖는 예시적인 세포-표적화 분자의 개략도



도면1b

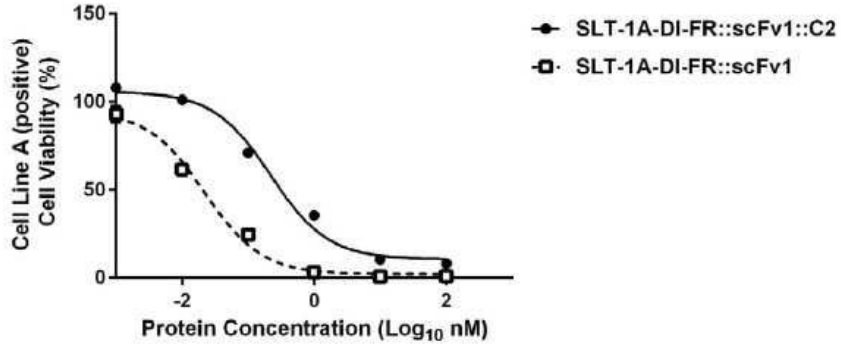
포매된 T-세포 에피토프를 갖는 탈면역된 시가 독소 이펙터를 각각 포함하는 추가의 예시적인 세포-표적화 분자의 개략도



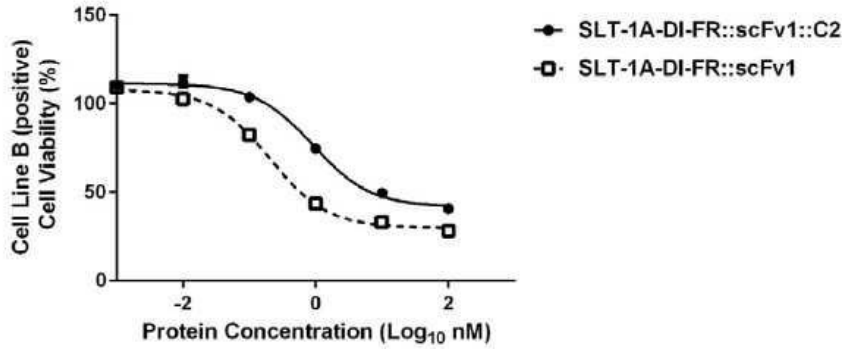
도면2

표적 세포에 대한 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2 및 SLTA-1A-DI-FR::scFv1의 특이적 세포독성

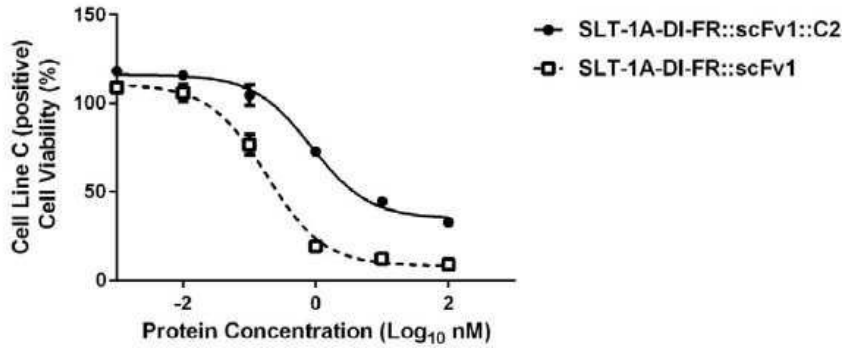
A.



B.

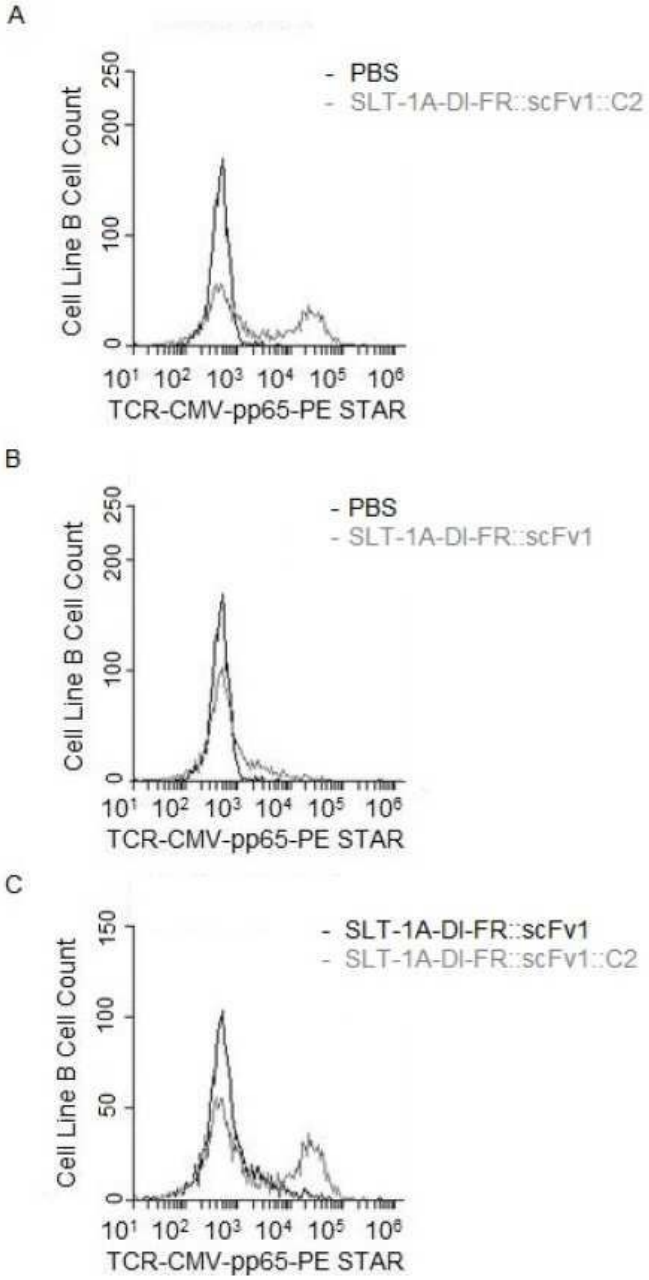


C



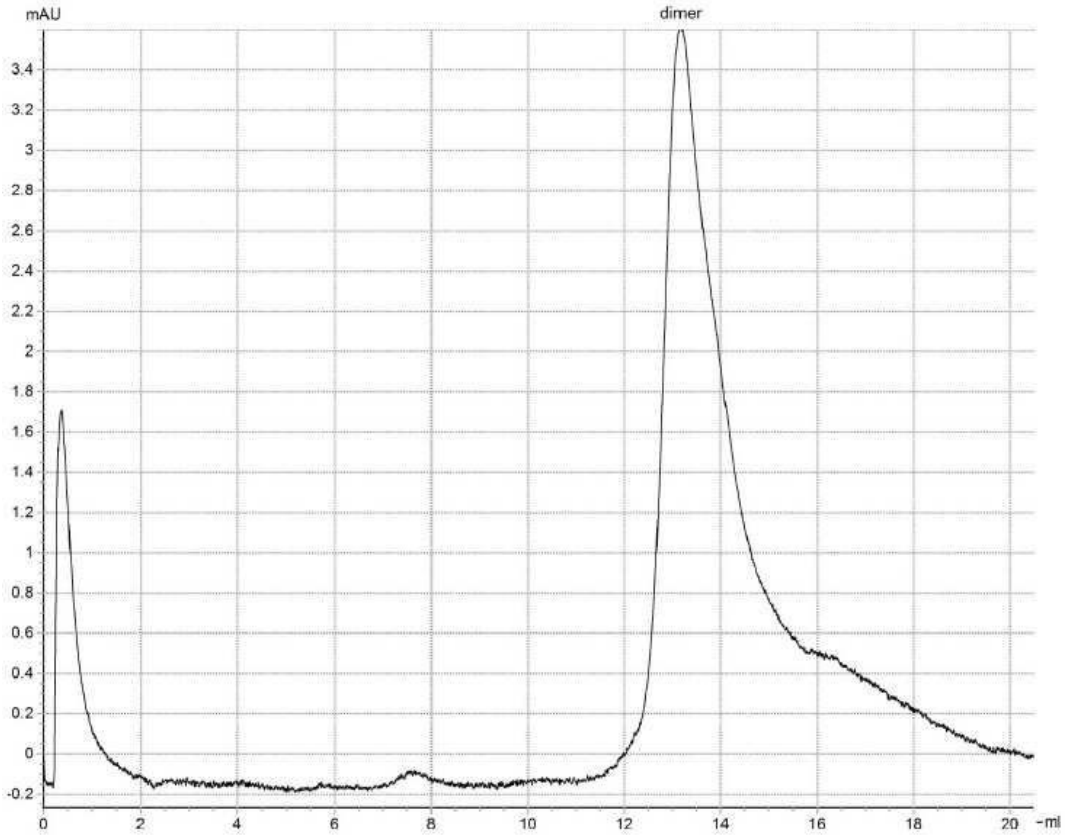
도면3

SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2로 처리된 표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 나타내는 유동 세포 분석법 데이터



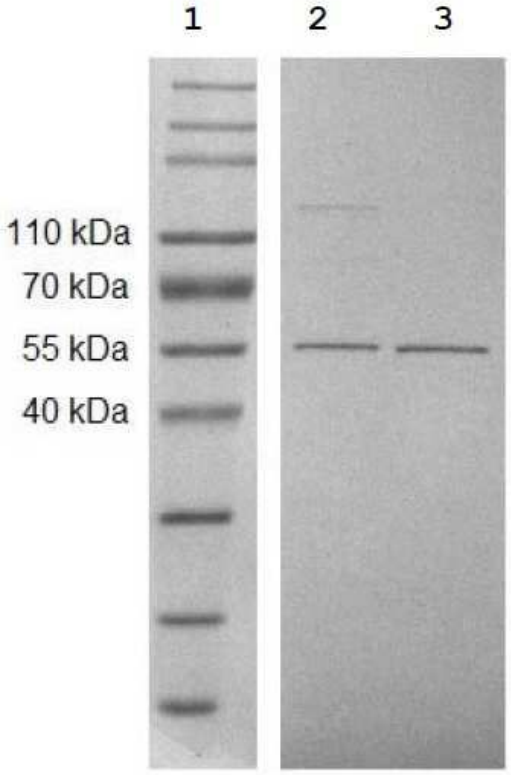
도면4

천연적인(native) 조건 하에 분석된 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2 의 제제의 크기 배제 크로마토그래피 계수



도면5

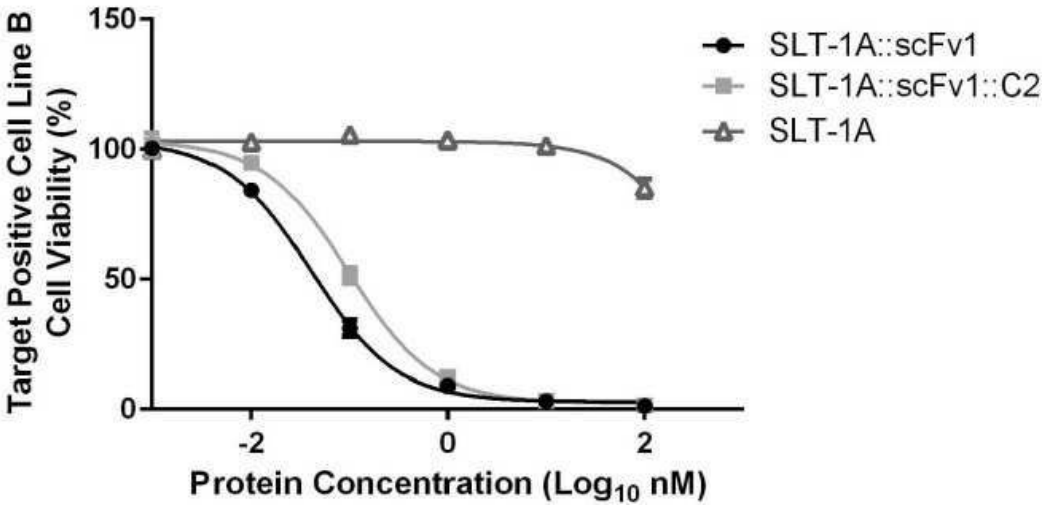
환원 및 변성 조건에서 분석된 SLTA-1A-DI-FR::scFv1::C2 및
SLTA-1A-DI-FR::scFv1 의 제제를 나타내는
쿠마시 염색된 SDS-PAGE 젤의 사진



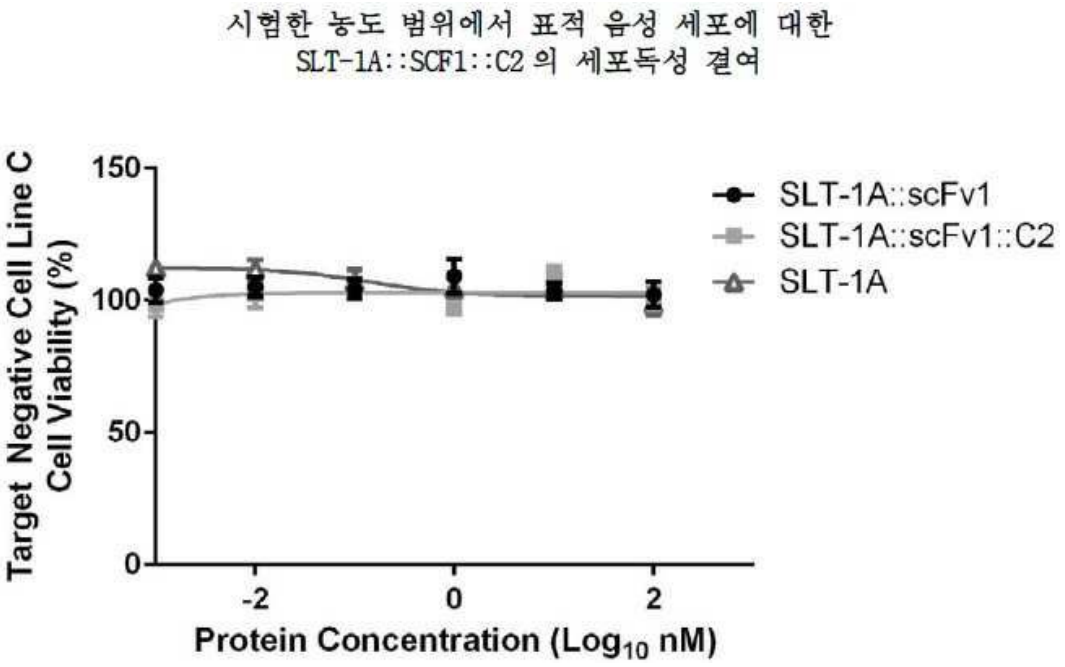
1. MW ladder
2. SLT-1A-DI-FR::scFv1::C2
3. SLT-1A-DI-FR::scFv1

도면6

표적 양성 세포에 대한 SLT-1A-WT 와 비교한
SLT-1A::scFv1::C2 의 특이적인 세포독성

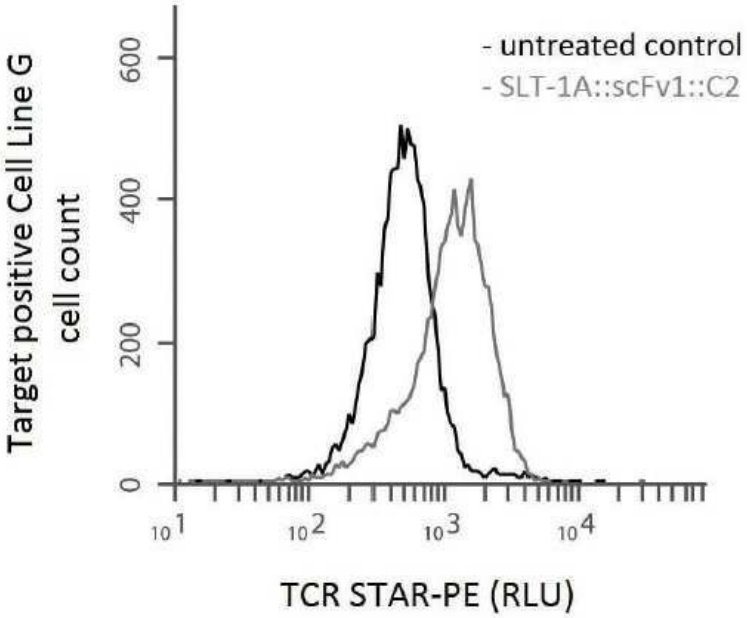


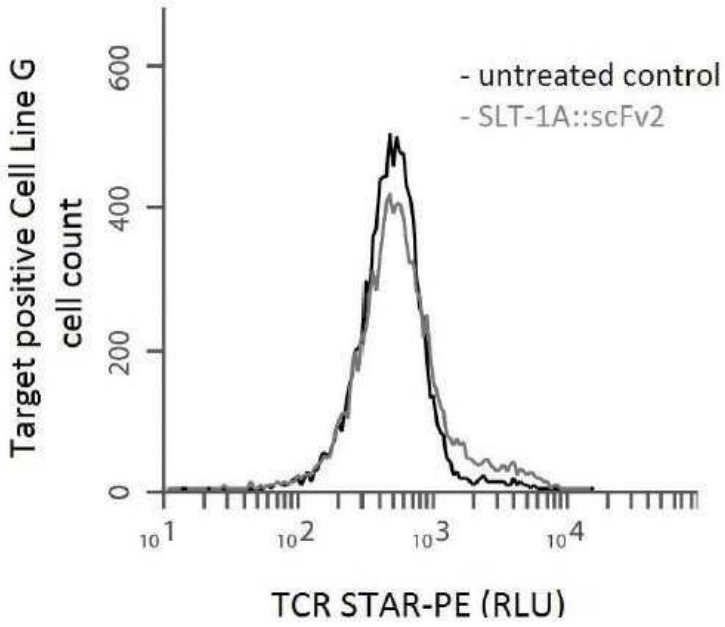
도면7


시험한 농도 범위에서 표적 음성 세포에 대한
SLT-1A::SCF1::C2 의 세포독성 결여
Target Negative Cell Line C
Cell Viability (%)
150
100
50
0
-2
0
2
Protein Concentration (Log10 nM)
SLT-1A::scFv1
SLT-1A::scFv1::C2
SLT-1A

도면8

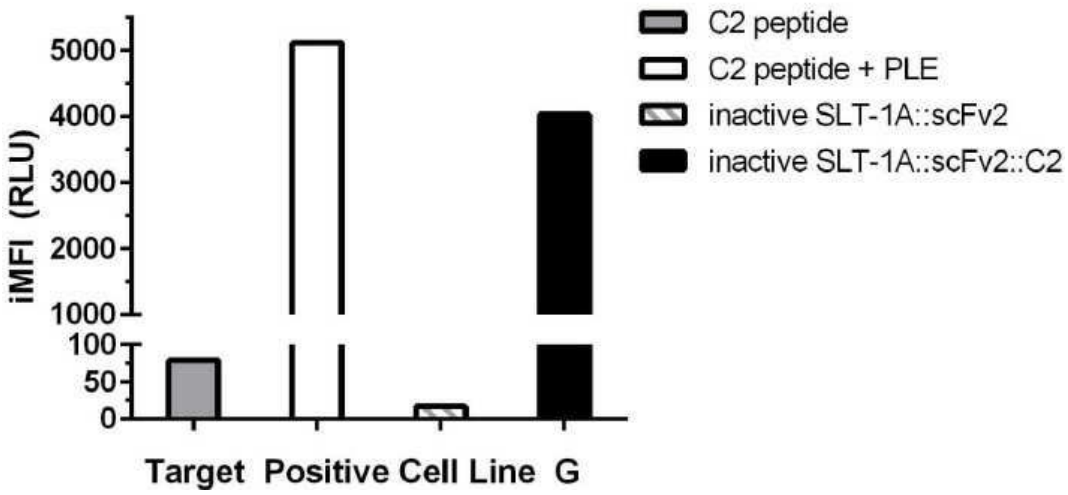
SLT-1A::scFv1::C2로 처리된 표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 보이는 유동 세포 분석법 데이터





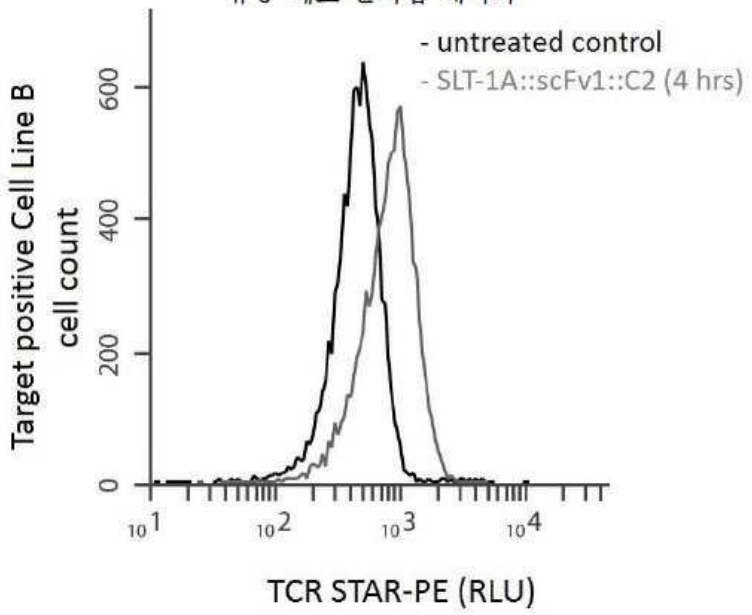
도면9

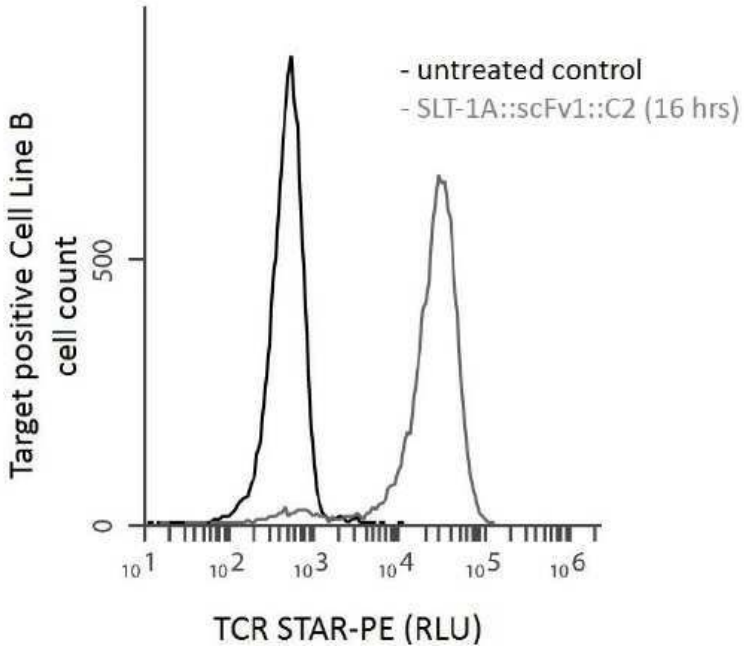
"비활성 SLT-1A::scFv2::C2"로 처리된 표적 양성 암세포에 의한
C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 보이는
TCR-STAR™ 분석법 데이터



도면10

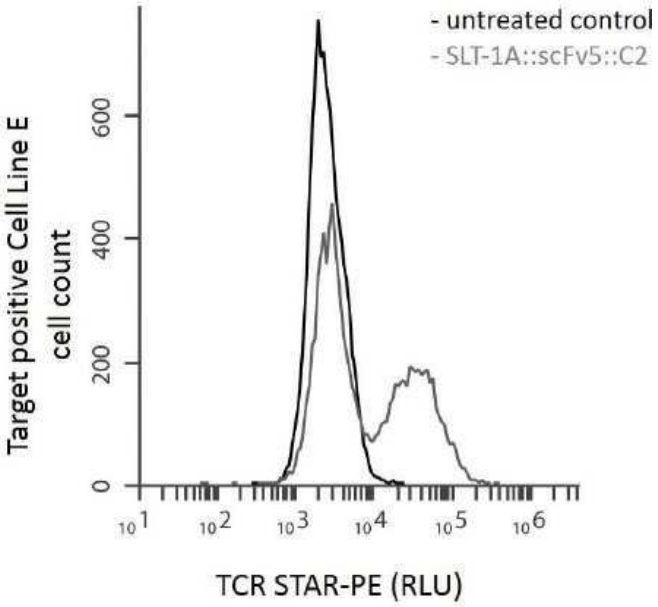
SLT-1A::scFv1::C2 로 4 시간 또는 16 시간 동안 처리된
표적 양성 세포에 의한 C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 보이는
유동 세포 분석법 데이터

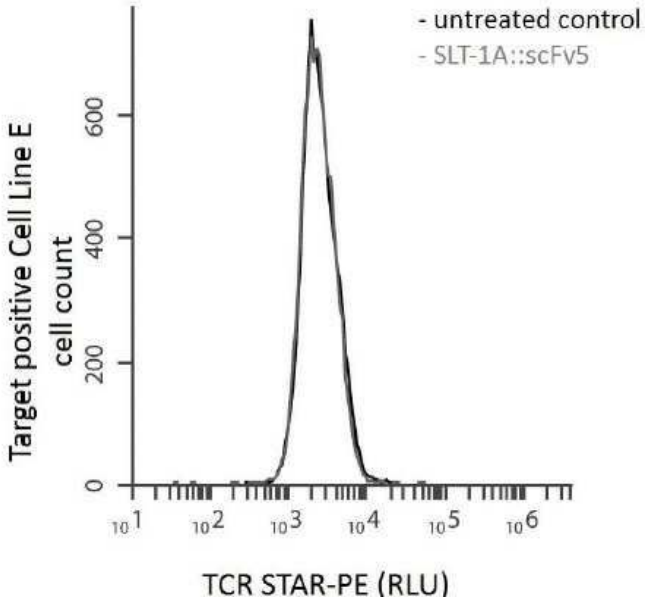




도면11

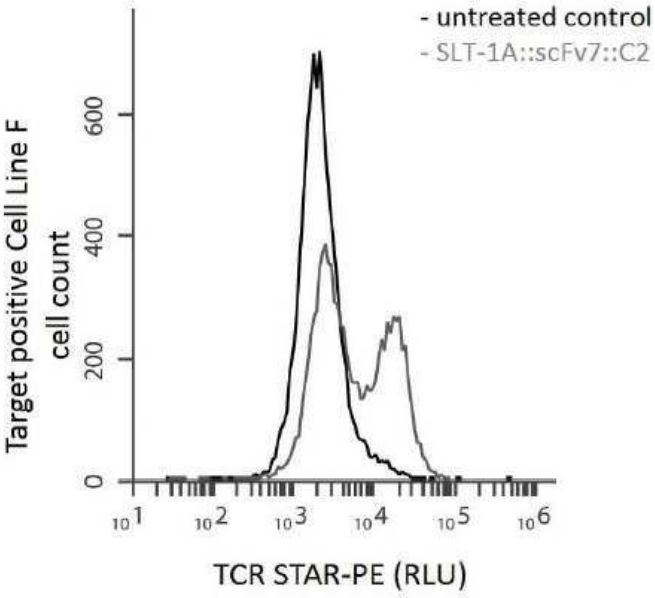
SLT-1A::scFv5::C2 로 처리한 표적 양성 세포에 의한 C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 보이는 유동 세포 분석법 데이터

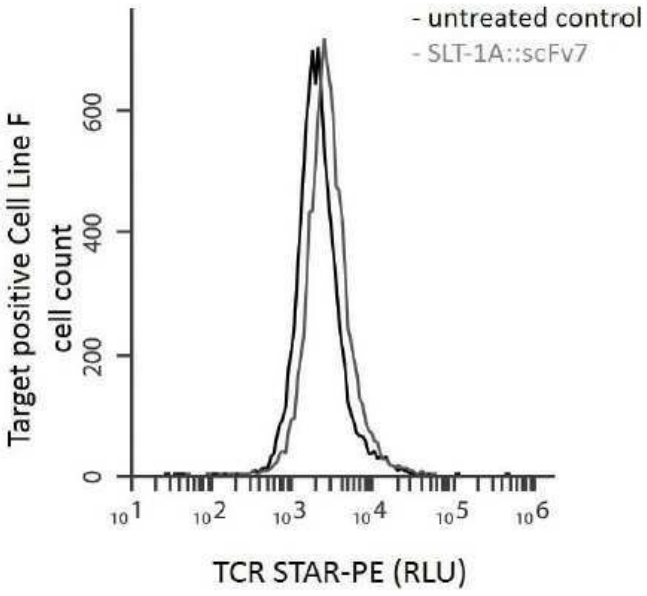




도면12

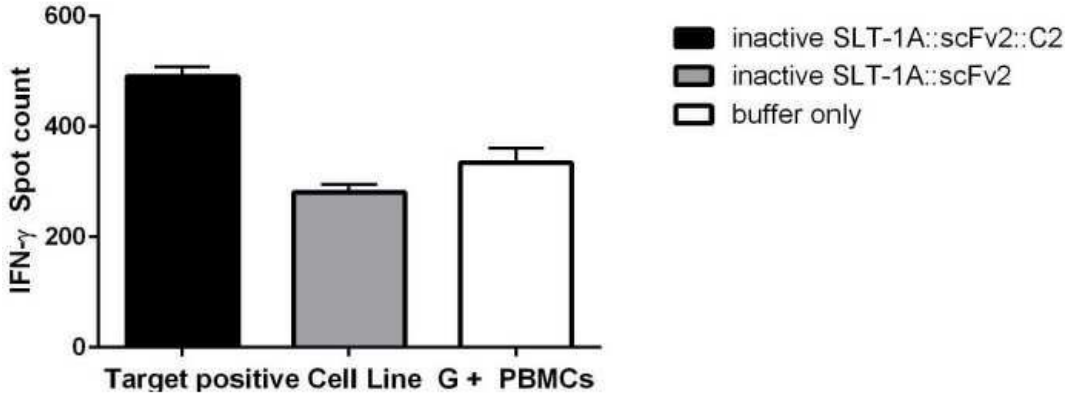
SLT-1A::scFv7::C2 로 처리된 표적 양성 세포에 의한 C2 에피토프의 세포-표면 MHC 클래스 I 전시를 보이는 유동 세포 분석법 데이터





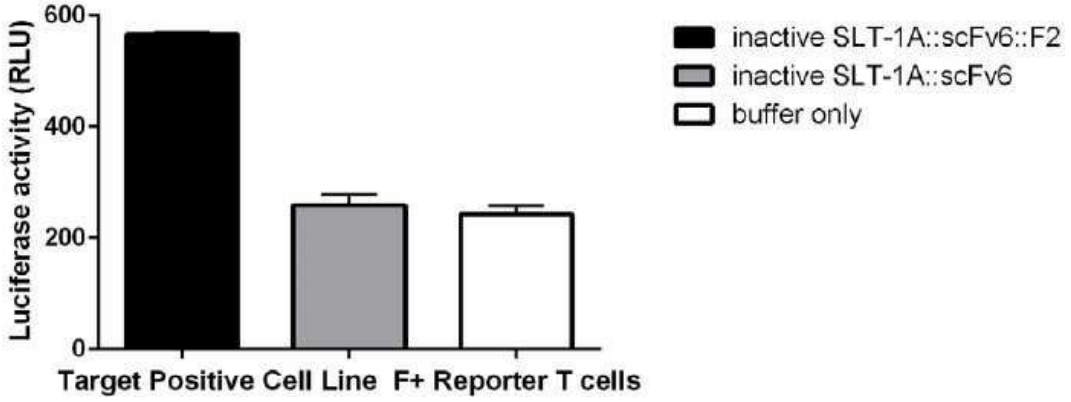
도면13

"비활성 SLTA-1A::scFv2::C2"로 처리된 표적 양성 암세포에 의한
C2 에피토프 제시를 인식하는 PBMC에 의한 인터페론 감마 분비



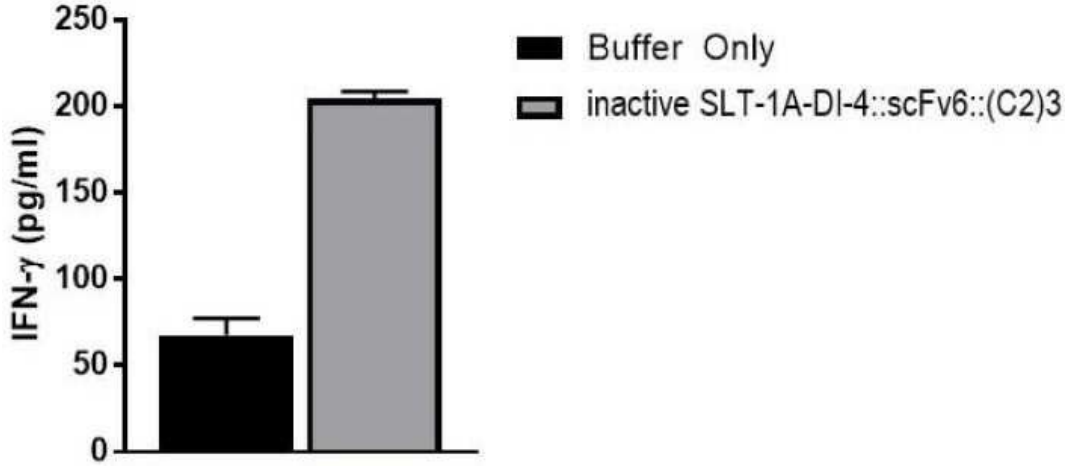
도면14

"비활성 SLTA-1A::scFv6::C2"로 처리된 표적 양성 암세포에 의한
F2 에피토프 제시를 인식하는 리포터 T-세포로부터 검출된 광신호

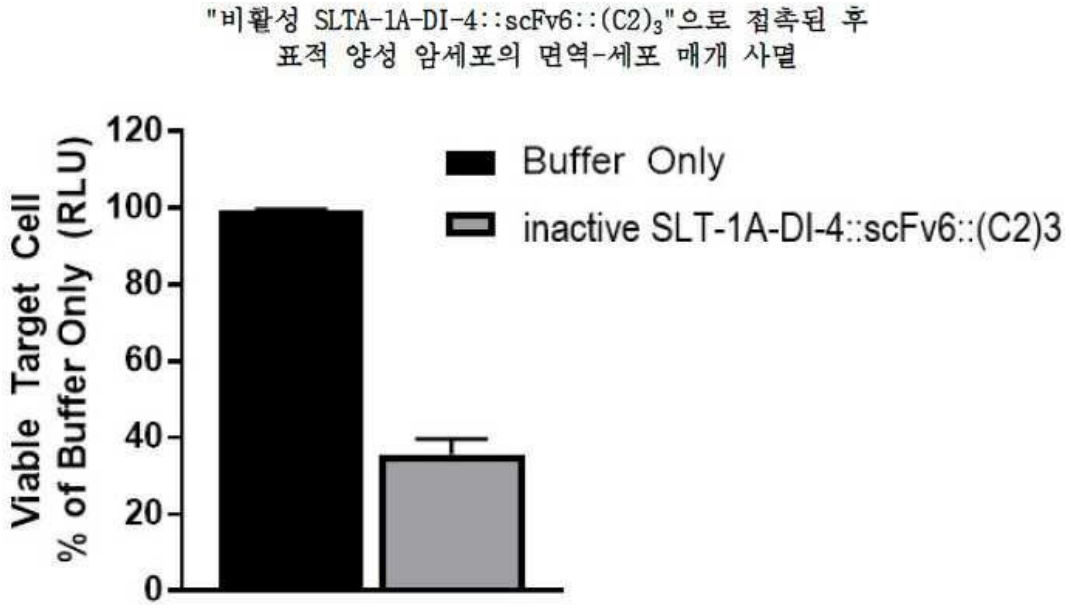


도면15

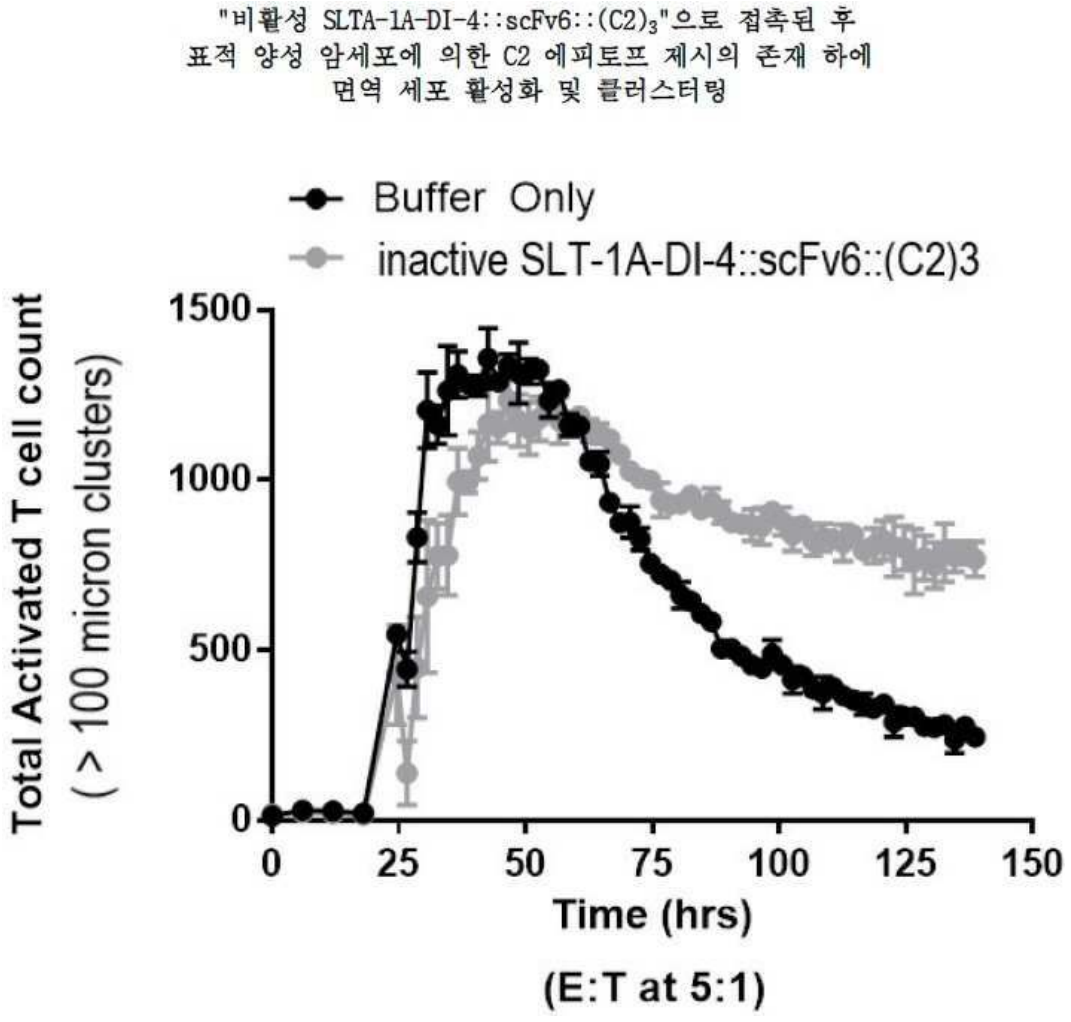
"비활성 SLTA-1A-DI-4::scFv6::$(C2)_3$"으로 처리된
표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프 제시를 인식하는
PBMC에 의한 인터페론 감마 분비



도면16

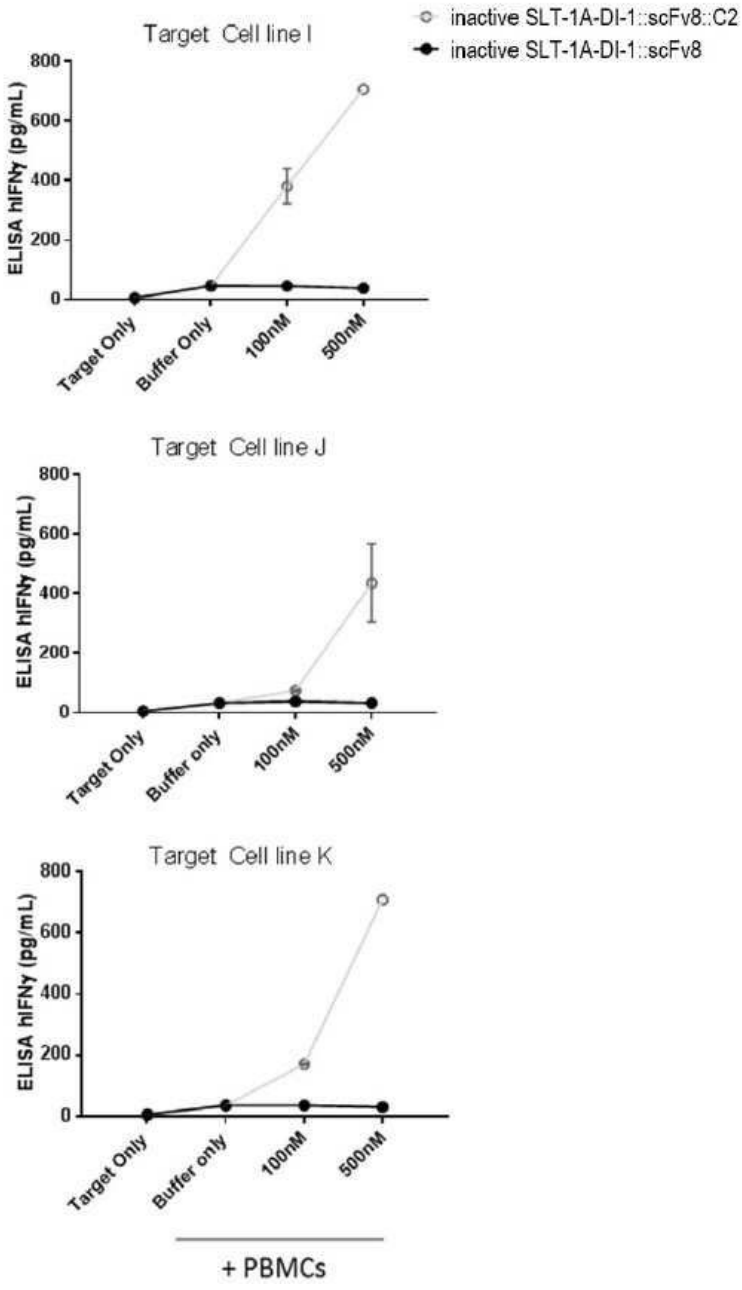

"비활성 SLTA-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"으로 접촉된 후
표적 양성 암세포의 면역-세포 매개 사멸
Viable Target Cell
% of Buffer Only (RLU)
120
100
80
60
40
20
0
Buffer Only
inactive SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3

도면17


"비활성 SLTA-1A-DI-4::scFv6::(C2)3"으로 접촉된 후
표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프 제시의 존재 하에
면역 세포 활성화 및 클러스터링
Buffer Only
inactive SLT-1A-DI-4::scFv6::(C2)3
Total Activated T cell count
(> 100 micron clusters)
1500
1000
500
0
0
25
50
75
100
125
150
Time (hrs)
(E:T at 5:1)

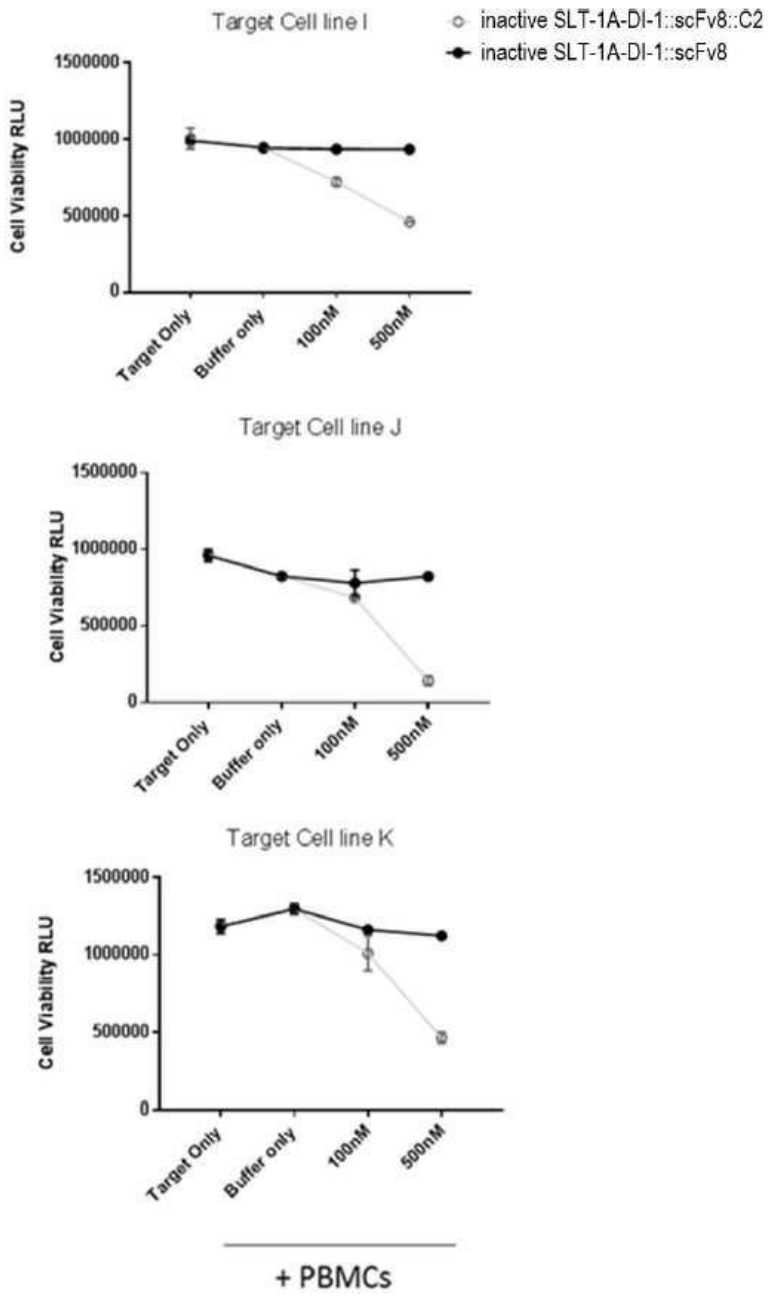
도면18

"비활성 SLTA-1A-DI-1::scFv8::C2"로 접촉된 표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프 제시를 인식하는 PBMC에 의한 인터페론 감마 분비

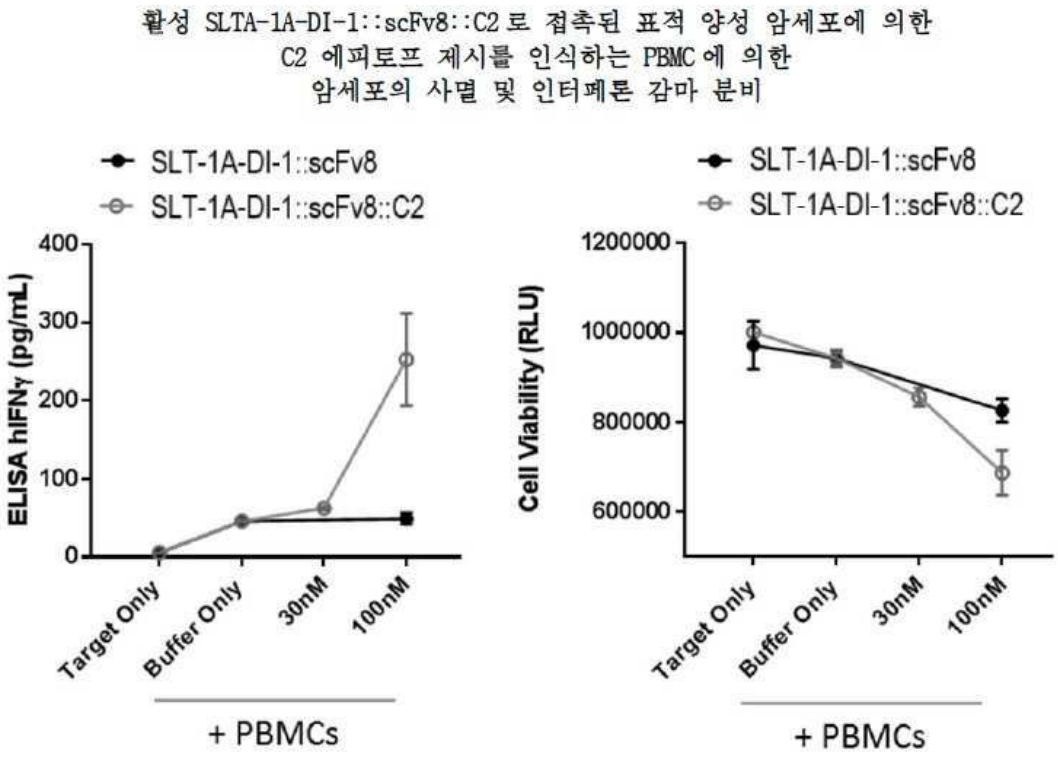


도면19

"비활성 SLTA-1A-DI-1::scFv8::C2"로 접촉된 표적 양성 암세포에 의한 C2 에피토프 제시를 인식하는 PBMC에 의한 암세포의 사멸



도면20



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MOLECULAR TEMPLATES, INC.

<120> CELL-TARGETING MOLECULES COMPRISING DE-IMMUNIZED, SHIGA TOXIN A
SUBUNIT EFFECTORS AND CD8+ T-CELL EPITOPES

<130> 17-01PCT

<140> PCT/US2018/014942

<141> 2018-01-24

<150> 62/450,506

<151> 2017-01-25

<160> 800

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 293

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 1

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Phe Pro Ser Met Cys Pro Ala Asp Gly Arg Val Arg Gly Ile Thr His
260 265 270

Asn Lys Ile Leu Trp Asp Ser Ser Thr Leu Gly Ala Ile Leu Met Arg
275 280 285

Arg Thr Ile Ser Ser
290

<210> 2

<211> 293

<212> PRT

<213> Shigella dysenteriae

<400> 2

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Thr Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

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

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

Arg Thr Ile Ser Ser
290

<210> 3
<211> 297
<212> PRT
<213> Escherichia coli
<400> 3

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

Tyr Ile Ser Leu Asn Val Arg Gly Leu Asp Pro Tyr Ser Glu Arg Phe
50 55 60
Asn His Leu Arg Leu Ile Met Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

His Ile Ser Val Pro Asp Val Ile Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gln Ile Gly Arg His Ser Leu Val Gly Ser Tyr Leu Asp Leu Met Glu

130 135 140

Phe Arg Gly Arg Ser Met Thr Arg Ala Ser Ser Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Ile Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Pro Ala Leu Ser Glu Ala Ser Pro Leu Tyr Thr Met Thr

180 185 190

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

195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Glu Gly Val Arg Ile Gly Arg Ile Ser

210 215 220

Phe Asn Ser Leu Ser Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Val Ile Leu Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Asn Val Leu Trp Glu Ala Asn Thr Ile Ala Ala Leu Leu Asn Arg Lys

275 280 285

Pro Gln Asp Leu Thr Glu Pro Asn Gln

290 295

<210> 4

<211> 251

<212> PRT

<213

> Escherichia coli

<400> 4

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Thr Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Val Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

245 250

<210> 5

<211> 251

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Thr Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Met Gly Leu Glu Pro Glu Glu Glu Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Arg Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Ile Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 6

<211> 251

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 6

Gln Asp Phe Thr Val Asp Phe Ser Thr Ala Lys Lys Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ala Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu His Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Asn Gly Thr Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Pro Glu Glu Glu Arg Phe
50 55 60

Asp Asn Leu Arg Leu Ile Ile Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Ser Asn Ile Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Arg Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Gly Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

Tyr Ser Gly Ser Ser Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Val Ser Gly His Ser Tyr Thr Met
180 185 190

Thr Val Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Gly Val Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Thr Ser Arg Val Ser Arg
245 250

<210> 7

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 7

Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Thr
85 90 95

His Ile Ser Val Pro Gly Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

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

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

<210> 8
<211> 250
<212> PRT

<213> Escherichia coli
<400> 8
Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15
Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30
Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45
Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe

50 55 60

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

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

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

<210> 9
<211> 250
<212> PRT

<213> Escherichia coli
<400> 9
Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser

1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Ile Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Thr
85 90 95

His Ile Ser Val Pro Gly Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu
130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Glu Phe Arg Gln Ala Leu Ser Glu Thr Ala Pro Val Tyr Thr Met Thr
180 185 190

Pro Gly Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val
195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
210 215 220

Phe Asn Asn Ile Ser Ala Ile Leu Gly Thr Val Ala Val Ile Leu Asn
225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg
245 250

<210> 10

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 10

Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Thr
85 90 95

His Ile Ser Val Pro Ser Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu
130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Glu Phe Arg Gln Ala Leu Ser Glu Thr Ala Pro Val Tyr Thr Met Thr
180 185 190

Pro Gly Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val
195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg

245 250

<210> 11

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 11

Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser

35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe

50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Met Ala Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Thr

85 90 95

His Ile Ser Val Pro Ser Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met

115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu

130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Glu Phe Arg Gln Ala Leu Ser Glu Thr Ala Pro Val Tyr Thr Met Thr
180 185 190

Pro Gly Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val
195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
210 215 220

Phe Asn Asn Ile Ser Ala Ile Leu Gly Thr Val Ala Val Ile Leu Asn
225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg
245 250

<210> 12

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 12

Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Thr
85 90 95

His Ile Ser Val Pro Gly Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

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

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

<210> 13
<211> 250
<212> PRT

<213> Escherichia coli
<400> 13
Arg Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15
Leu Asn Ser Ile Arg Thr Glu Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30
Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45
Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

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

85 90 95

His Ile Ser Val Pro Gly Val Thr Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met

115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu

130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Pro Gly Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val

195 200 205

Ile Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg

245 250

<210> 14

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 14

Arg Glu Phe Met Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gly Thr Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser

35 40 45

Tyr Phe Ala Val Asp Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 15

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 15

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

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

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

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

<210> 16

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 16

Gln Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Ala Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Ala Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Ile Ser Val Gly Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Glu Arg Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Thr Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Ala
85 90 95

His Ile Ser Leu Pro Gly Val Thr Thr Ile Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu
130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Glu Phe Arg Leu Ala Leu Ser Glu Thr Ala Pro Val Tyr Thr Met Thr
180 185 190

Pro Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val
195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Ala Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
210 215 220

Phe Asn Asn Ile Ser Ala Ile Leu Gly Thr Val Ala Val Ile Leu Asn
225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg
245 250

<210> 17

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 17

Gln Glu Phe Thr Ile Asp Phe Ser Thr Gln Gln Ser Tyr Val Ser Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Thr Ala Ile Ser Thr Pro Leu Glu His Ile Ser
20 25 30

Gln Gly Ala Thr Ser Val Ser Val Ile Asn His Thr Pro Pro Gly Ser
35 40 45

Tyr Ile Ser Val Gly Ile Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gln Ala His Phe
50 55 60

Asp His Leu Arg Leu Ile Ile Glu Gln Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Thr Ala Thr Asn Thr Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Ala
85 90 95

His Ile Ser Leu Pro Gly Val Thr Thr Ile Ser Met Thr Thr Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Ala Leu Glu Arg Ser Gly Met
115 120 125

Gln Ile Ser Arg His Ser Leu Val Ser Ser Tyr Leu Ala Leu Met Glu
130 135 140

Phe Ser Gly Asn Thr Met Thr Arg Glu Ala Ser Arg Ala Val Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys His His Gln Gly Ala Arg Ser Val Arg

245 250

<210> 18

<211> 250

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 18

Asp Glu Phe Thr Val Asp Phe Ser Ser Gln Lys Ser Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Val Ser Val Ile Asn His Val Pro Gly Gly Asn

35 40 45

Tyr Ile Ser Leu Asn Val Arg Gly Leu Asp Pro Tyr Ser Glu Arg Phe

50 55 60

Asn His Leu Arg Leu Ile Met Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

His Ile Ser Val Pro Asp Val Ile Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

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

<210> 19
<211> 9
<212> PRT

<213> Human cytomegalovirus
<400> 19
Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr
1 5
<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Human cytomegalovirus
<400> 20
Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
1 5
<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Human cytomegalovirus

<400> 21

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Human cytomegalovirus

<400> 22

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Human cytomegalovirus

<400> 23

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Human cytomegalovirus

<400> 24

Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Human influenza A virus

<400> 25

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Human influenza A virus

<400> 26

Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 4

<400> 27

Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val

1 5

<210> 28

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Arg Arg Asn Leu Val Pro Met

1 5 10 15

Val Ala Thr Val Arg Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

20 25 30

<210> 29

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

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

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

210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 30

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 31

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 31

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

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

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 32

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 33

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 34
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 34

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 35
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 35
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

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

<210> 36

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 37

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 38

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 39
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5
<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5 10

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 41

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His

1 5

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr

1 5

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

Tyr Glu Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

Trp Val Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Lys Phe

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

Arg Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu
1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5 10

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

Phe Gln Gly Ser Gln Phe Pro Tyr

1 5

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr Trp Ile His

1 5 10

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

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

1 5 10 15

Gly

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 58

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

peptide"

<400> 59

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser
1 5 10

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Thr

1 5 10

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

1 5 10 15

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 69

<

211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

Thr Arg Arg Gly Pro Ser Tyr Gly Asn His Gly Ala Trp Phe Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

Glu Asn Val Asp Thr Tyr Val Ser

1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5 10

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

Gly Gln Ser Tyr Arg Tyr Pro Pro

1 5

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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

1 5 10 15

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

Lys Thr Thr Gln Thr Thr Trp Gly Phe Pro Phe
1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Gly Val Tyr Gln Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

Lys Ala Ser His Leu Tyr Asn
1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Thr Ala Tyr Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Ser Phe Val Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

Gly Gln Asn Tyr Arg Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 90

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

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

1 5 10

<210> 91

<211> 12

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala

1 5

<210> 93

<211> 12

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly

1 5 10

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 97

<211

> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 97

Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 98

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<

210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 99

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

1 5 10

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr

1 5

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5 10

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 108

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr

1 5 10

<210> 109

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5 10

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Phe Ser

1 5

<210> 114

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

Trp Met Gly Arg Val Ile Pro Phe Leu Gly Ile Ala Asn Ser

1 5 10

<210> 115

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

Arg Asp Asp Ile Ala Ala Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 119

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr

1 5 10

<210> 121

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 121

Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5 10

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

1 5

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 127

<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 127
Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 128
Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 129
Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr
1 5

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 132

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr

1 5

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 137

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 138

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

1 5 10 15

Asp

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 139

Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5 10

<

210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 144

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 144

Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe

1 5 10

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 145

Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 146

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 147

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5 10

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

Ser Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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

1 5 10

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

Val Arg Phe Ile Thr Val Val Gly Gly

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

Ser Ser Val Ser Ser Ser His Leu His

1 5

<210> 153

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5 10

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu

1 5

<210> 155

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5 10

<210> 156

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

Trp Leu Thr His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr
1 5 10

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

Tyr Gly Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 159

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

Leu Leu Ile Tyr Lys Leu Ser Asn Arg Phe Ser

1 5 10

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 161

Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 163

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 164

Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 165

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 165

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5 10

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 166

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 167

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 167

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210

> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 169

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

1 5 10

<210> 170

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 170

Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Asn Cys Ala Lys Trp Pro

1 5 10 15

Glu Tyr Phe Gln His

20

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 171

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 172

Leu Leu Ile Tyr Gly His Thr Asn Arg Pro Ala

1 5 10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 174

Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 175

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 175

Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Ser Thr Gly Glu Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 176

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 176

Arg Trp Glu Val Tyr His Gly Tyr Val Pro Tyr

1 5 10

<210> 177

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 177

Gln Asp Val Tyr Asn Ala Val Ala

1 5

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 178

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr

1 5 10

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 179

Gln Gln His Phe Arg Thr Pro Phe

1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 180

Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly

1 5

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 181

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

1 5 10

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 182

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

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

1 5 10 15

Gly

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

peptide"

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 187

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 188

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 189

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 190

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

1 5 10 15

Gly

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 191

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

<400> 192

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 193

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala

1 5 10

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 196

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

1 5 10 15

Gly

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 197

His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Asn Cys Ala Lys Trp Pro Glu

1 5 10 15

Tyr Phe Gln His

20

<210> 198

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 198

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

Gly His Thr Asn Arg Pro Ala

1 5

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 200

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 201

Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly

1 5 10

<210> 202

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

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

1 5 10 15

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His

1 5

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 205

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

1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 206

Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 207

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 208

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5 10

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 209

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 210

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 211

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 211

Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 212

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro

1 5

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 213

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

1 5 10

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 214

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser

1 5 10

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 215

Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr
1 5

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 216

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His
1 5

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 217

Trp Met Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe
1 5 10

<210> 218

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 219

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 219

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 220

Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 221

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 222

Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 223

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr

1 5 10

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 224

Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 225

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 226

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 227

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro

1 5

<210> 228

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 228

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met Met

1 5

<210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 229

Trp Val Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 230

Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 231

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 232

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 233

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg

1 5

<210> 234

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 234

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Phe Leu His

1 5 10

<210> 235

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

Trp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Asn Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 236

Arg Asp Tyr Thr Tyr Glu Lys Ala Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

Arg Ala Ser Gly Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 238

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

Gln His Phe Trp Ser Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 241

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 241

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

1 5 10 15

<210> 242

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 242

Gln Ala Trp Gly Tyr Pro

1 5

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 243

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

1 5 10 15

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 244

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 245

Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 246

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro
1 5 10 15

<210> 247

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 247

Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
20 25

<210> 248

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 248

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 249

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 249

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 250

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 251

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

<400> 251

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 252

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 252

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp

420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn

435 440 445

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

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 253

<211> 549

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 253

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly

500 505 510

Thr Lys Val Glu Ile Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Arg

515 520 525

Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Arg Arg Asn Leu Val Pro

530 535 540

Met Val Ala Thr Val

545

<210> 254

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 254

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

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

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

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

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

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

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

435 440 445

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
450 455 460

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 255

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 255

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

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

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

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

<210> 256
<211
> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 256
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

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

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

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

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

Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
290 295 300

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

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

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

Val Ser Ala

<210> 257
<211> 499
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 257

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

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

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu

340 345 350

Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr

355 360 365

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

420 425 430

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

435 440 445

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

450 455 460

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

485 490 495
Val Ser Ala

<210> 258
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 258
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

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

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

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

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

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp

420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn

435 440 445

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

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Ala

500

<210> 259

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 259

Met Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val

50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

180 185 190

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

195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

210 215 220

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn

225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile

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

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

465 470 475 480
Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp
485 490 495
Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 260
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 260

Met Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val

50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

180 185 190

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

195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

210 215 220

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn

225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

465 470 475 480

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp

485 490 495

Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 261

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 261

Met Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 262

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val

50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

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

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

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

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

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

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

Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 263
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 263
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

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

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

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

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

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

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

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

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr
500 505

<210> 264

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 264

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

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

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

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

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

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe
500 505

<210> 265
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 265
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

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

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

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

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

<210> 266
<211
> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 266
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

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

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

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

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

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

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

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

Val Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys
500 505

<210> 267
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val
50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

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

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

210 215 220

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

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

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

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

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 268

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 268

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

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

115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

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

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

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

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380

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

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

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 269
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 269
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

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

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

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

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

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

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

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

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 270

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 270

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

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

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

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

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 271
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 271
Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

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

85 90 95

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

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

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

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

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

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

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 272
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400

> 272

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

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

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

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

245 250 255

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

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

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

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

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
515 520

<210> 273

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 273

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

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

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

145 150 155 160

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

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

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

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

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
515 520

<210> 274

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 274

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

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

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

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

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

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320

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

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

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

<210> 275

<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 275

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

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

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

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

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 276
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 276
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

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

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

<210> 277
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 277
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

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

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

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300

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

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

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

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 278
<211> 508
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 278

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

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

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

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

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

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 279
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 279
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 280
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 280
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

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

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

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

<210> 281
<211> 512
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 281

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln

420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 282

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 282

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln

420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 283

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 283

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly

465 470 475 480

Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

485 490 495

Thr Val Ser Ser

500

<210> 284

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly

500 505 510

Thr Lys Val Glu Ile Lys

515

<210> 285

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 285

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

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

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

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys
515
<210> 286
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 286
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 287

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 287

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

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

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

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

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

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 288

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 288

Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

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

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

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

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 289
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 289
Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

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

85 90 95

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

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

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 290
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 290
Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser

1 5 10 15

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

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

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

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
210 215 220
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
225 230 235 240
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
245 250 255

Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
260 265 270

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

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

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

Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
465 470 475 480
Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp
485 490 495
Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 291

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 291

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505
<210> 292
<211> 520

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 292
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

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

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

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 293
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 293
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

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

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln

500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser

515

<210> 294

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 294

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

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

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

Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

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

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

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

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

420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg

435 440 445

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

450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro

465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly

485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His

500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 295

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 295

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr

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

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

485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 296
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 296

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr
500 505

<210> 297

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 297

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

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

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

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

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 298

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

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

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

Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe
500 505

<210> 299
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 299
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

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

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

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

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

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

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

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

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val
500 505
<210> 300

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 300

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

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

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

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

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys
500 505

<210> 301

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 301

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

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

115 120 125

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

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

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

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

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380

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

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

Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 302
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 302
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 303

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

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

275 280 285

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

340 345 350

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

405 410 415

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

420 425 430

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr

500 505 510

Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

515 520 525

<210> 304

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350

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

355 360 365

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

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

Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 305
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 305
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

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

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

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 306

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

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

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

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

Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460

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

<210> 307
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 307
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365

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

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

Glu Leu Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 308
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 308
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

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

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

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

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

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

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

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

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

515 520

<210> 309

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 309

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

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

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

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

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

<210> 310

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 310

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

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

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350

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

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

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480

Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met
500 505 510
Val Ala Thr Val
515

<210> 311
<211> 393
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 311
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser Glu

245 250 255

Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

275 280 285

Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg

290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile

305 310 315 320

Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala

355 360 365

Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

370 375 380

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390

<210> 312

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 312

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Ser Val Ser Asp
260 265 270
Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
275 280 285
Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr
290 295 300

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly
305 310 315 320
Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
325 330 335
Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr
340 345 350
Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly Ser Asn Leu Val Pro
355 360 365

Met Val Ala Thr Val
370

<210> 313
<211> 374
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 313

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly
85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110

Pro Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
115 120 125

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
145 150 155 160

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
165 170 175

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
180 185 190

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
195 200 205

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

225 230 235 240

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

245 250 255

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

260 265 270

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

275 280 285

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

290 295 300

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

325 330 335

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

340 345 350

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala Asn Leu Val

355 360 365

Pro Met Val Ala Thr Val

370

<210> 314

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 314

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser
260 265 270

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
275 280 285

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
290 295 300
Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
305 310 315 320
Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
325 330 335
Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
340 345 350

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
355 360 365
Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
370 375 380
Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
385 390 395 400
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
405

<210> 315

<211> 498

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 315

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser

<210> 316
<211> 520
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 316

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 317
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 317
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
290 295 300
Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
355 360 365
Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
385 390 395 400

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
405 410 415

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
435 440 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
450 455 460

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
465 470 475 480

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 318

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 318

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
340 345 350
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
370 375 380

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
420 425 430
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val
435 440 445

Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
450 455 460
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg
465 470 475 480
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
485 490 495
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr
500 505 510

His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515 520 525

<210> 319
<211> 497
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 319

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445
Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480

Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 320
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 320
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 321

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 321

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val

275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr

290 295 300

Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly

305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe

325 330 335

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

340 345 350

Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp

370 375 380

Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

385 390 395 400

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile

405 410 415

Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys

420 425 430

Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp

435 440 445

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr

450 455 460

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala

485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly

500 505 510

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 322

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 322

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Val Gln Leu Val
260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
405 410 415

Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
420 425 430

Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser
450 455 460

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

465 470 475 480

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala

485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala

500 505 510

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515

<210> 323

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 323

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Ala Pro Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu

145 150 155 160

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

165 170 175

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

180 185 190

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

195 200 205

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

210 215 220

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

225 230 235 240

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

245 250 255

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

260 265 270

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

275 280 285

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

290 295 300

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

305 310 315 320

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

325 330 335

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

340 345 350

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

355 360 365

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

370 375 380

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
385 390 395 400
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
405

<210> 324
<211> 409
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 324
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
275 280 285
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
305 310 315 320
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
325 330 335
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
340 345 350
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
355 360 365

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
370 375 380
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
385 390 395 400
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

405

<210> 325

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

325

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255

Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 326
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 326
Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Ala Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 327
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400

> 327

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400
Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 328

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 328

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 329

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 329

Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255

Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 330
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 330

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 331
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400
> 331
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 332
<211> 509
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 332
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
420 425 430
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
465 470 475 480

Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
485 490 495
Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 333

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 333

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 334
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 334
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 335
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 335
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430
Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445
Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480
Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 336

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 336

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505
<210> 337
<211
> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 337
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140
Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 338
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 338
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 339

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 339

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 340

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 340

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110
Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175
Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 341
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 341

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30
Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80
Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175
Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

245 250 255

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu
405 410 415
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510

Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 342

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 342

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80
Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175
Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220

Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu
405 410 415

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520
<210> 343
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400
> 343
Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
1 5 10 15
Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30
Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser
245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val
260 265 270
Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr
275 280 285
Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln
290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile
305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu
325 330 335
Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr
340 345 350
Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala
355 360 365
Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser
370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg
385 390 395 400
Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp
405 410 415
Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala
420 425 430
Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser
450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495
Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510

Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu
530
<210> 344

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 344

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser

245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val

260 265 270

Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr

275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile

305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu

325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr

340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala

355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser

370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg

385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp

405 410 415

Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala

420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln

435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser
450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg

465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495
Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu
530
<210> 345
<211> 531
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 345
Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15
Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30
Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160
Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190
Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300

Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

340 345 350

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe

355 360 365

Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

370 375 380

Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser

385 390 395 400

Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

405 410 415

Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg

420 425 430

Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg

450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 346

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 346

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His

20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln

85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp

180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270
Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr

325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
340 345 350
Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
370 375 380
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser

385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
405 410 415
Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg
435 440 445
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg

450 455 460
Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly
465 470 475 480
Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 347

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 347

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala

130 135 140

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

145 150 155 160

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

165 170 175

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu

180 185 190

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

195 200 205

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

210 215 220

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

225 230 235 240

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

245 250 255

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

260 265 270

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His

275 280 285

Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

290 295 300

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

305 310 315 320

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr

325 330 335

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

340 345 350

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

355 360 365

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn

370 375 380

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395

<210> 348

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 348

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
145 150 155 160

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
165 170 175

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
180 185 190

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
195 200 205

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
210 215 220

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
225 230 235 240

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
245 250 255

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
260 265 270

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
275 280 285

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
290 295 300

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
305 310 315 320

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
325 330 335

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
340 345 350

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
355 360 365

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
370 375 380

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395

<210> 349

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 349

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly
130 135 140

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
145 150 155 160

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
165 170 175

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
180 185 190

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
195 200 205

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu

210 215 220

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
225 230 235 240
Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
245 250 255
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
260 265 270
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
275 280 285

Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln
290 295 300
Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
305 310 315 320
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
325 330 335
Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
340 345 350

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
355 360 365
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
385 390 395 400
Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 350
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 350

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
145 150 155 160

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
165 170 175

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
180 185 190

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
195 200 205

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
210 215 220

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

225 230 235 240

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
245 250 255
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
260 265 270
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
275 280 285
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
290 295 300

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
305 310 315 320
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
325 330 335
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
340 345 350
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
355 360 365

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
370 375 380
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
385 390 395 400
Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 351
<211> 414
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 351

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

50 55 60

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly

130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala

145 150 155 160

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

165 170 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

180 185 190

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu

195 200 205

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

210 215 220

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

225 230 235 240

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

245 250 255

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

260 265 270

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

275 280 285

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His

290 295 300

Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

305 310 315 320

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

325 330 335

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr

340 345 350

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

355 360 365

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

370 375 380

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn

385 390 395 400

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405 410

<210> 352

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 352

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

50 55 60

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly

130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala

145 150 155 160

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

165 170 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

180 185 190

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu

195 200 205

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

210 215 220

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

225 230 235 240

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

245 250 255

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

260 265 270

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

275 280 285

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His

290 295 300

Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

305 310 315 320

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

325 330 335

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr

340 345 350

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

355 360 365

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

370 375 380

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn

385 390 395 400

Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405 410

<210> 353

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 353

Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser

115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly

245 250 255

Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr

260 265 270

Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile

275 280 285

Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr

290 295 300

Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val

305 310 315 320

Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg

325 330 335

Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg

340 345 350

Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe

355 360 365

Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr

370 375 380

Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg

385 390 395 400

His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr

405 410 415

Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val

420 425 430

Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr

435 440 445

Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp

450 455 460

Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp

465 470 475 480

Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser

485 490 495

Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His

500 505 510

His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515

<210> 354

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 354

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 355

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 355

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 356
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 356
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 357

<211> 522

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 357

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser

115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu

130 135 140

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr

145 150 155 160

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn
180 185 190
Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
245 250 255
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala
260 265 270
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
275 280 285
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
290 295 300

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
305 310 315 320
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
325 330 335
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
340 345 350
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
355 360 365

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
370 375 380
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
385 390 395 400
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
405 410 415

Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
420 425 430

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
435 440 445

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr
450 455 460

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
465 470 475 480

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
485 490 495

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
500 505 510

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 358

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 358

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Arg Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 359

<211> 531

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 359

Met Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr

225 230 235 240

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu
245 250 255
Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly
260 265 270
Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
275 280 285
Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
290 295 300

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
305 310 315 320
Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
325 330 335
Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
340 345 350
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
355 360 365

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
370 375 380
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
385 390 395 400
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
405 410 415
Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
435 440 445
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
450 455 460
Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
465 470 475 480

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
485 490 495

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
500 505 510
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
515 520 525
Val Ala Ala
530
<210> 360
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 360
Met Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro

1 5 10 15
Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
20 25 30
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
35 40 45
Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Ser Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp

225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Glu Phe

245 250 255

Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Gly Ala Pro Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr

275 280 285

Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly

290 295 300

Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile

305 310 315 320

Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg

340 345 350

Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe

355 360 365

Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala

370 375 380

Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala

385 390 395 400

Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr

405 410 415

Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser

420 425 430

Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu

435 440 445

Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu

450 455 460

Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu

465 470 475 480

Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp

485 490 495

Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu

500 505 510

Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val

515 520 525

Ala Ala

530

<210> 361

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 361

Met Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe
260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 362

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 362

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr

65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly

85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

100 105 110

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp

115 120 125

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

130 135 140

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

165 170 175

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

180 185 190

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

195 200 205

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

210 215 220

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

225 230 235 240

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

245 250 255

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu

260 265 270

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

275 280 285

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

290 295 300

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp

305 310 315 320

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

325 330 335

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

355 360 365

Ser Ala Val Ala Ala

370

<210> 363

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 363

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu

515 520 525

Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro

530 535 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp

545 550 555 560

Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu

565 570 575

His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly

580 585 590

Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro

595 600 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala

610 615 620

Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg

625 630 635 640

Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly

645 650 655

Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala

660 665 670

Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala

675 680 685

Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp

690 695 700

Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr

705 710 715 720

Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser

725 730 735

Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
740 745 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
755 760 765

Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln
770 775 780

<210> 364

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 364

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu

515 520 525

Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro

530 535 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp

545 550 555 560

Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu

565 570 575

His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly

580 585 590

Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro

595 600 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala

610 615 620

Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg

625 630 635 640

Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly
645 650 655
Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala
660 665 670

Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala
675 680 685
Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp
690 695 700
Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr
705 710 715 720
Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser
725 730 735

Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
740 745 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
755 760 765
Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln
770 775 780

<210> 365
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 365
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 366

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 366

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu
275 280 285

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly
290 295 300
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly
305 310 315 320
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
325 330 335
Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
340 345 350

Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
355 360 365
Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr
370 375 380
Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
405 410 415

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
420 425 430
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
435 440 445
Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

450 455 460

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

485 490 495

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 367

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 367

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285
Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350
Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val
385 390 395 400
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu
405 410 415
Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val
420 425 430
His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg
450 455 460
Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
465 470 475 480
Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr
485 490 495
Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
500 505 510

Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 368
<211> 517
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 368
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe

275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala

305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile

340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val

385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu

405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 369

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 369

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
290 295 300
Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
355 360 365
Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
420 425 430
Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly

500 505 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 370

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 370

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
420 425 430

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
450 455 460
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 371
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 371
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300
Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430
Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe

500 505 510

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

515 520 525

<210> 372

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 372

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300

Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335
Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525
<210> 373
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 373
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300
Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495
Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 374
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 374

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300

Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335
Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460
Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480

Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 375
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 375

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300
Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 376

<211> 395

<212>
PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 376

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300

Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395
<210> 377
<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 377

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300
Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390
<210> 378
<211> 395
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 378

```
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1               5                  10                  15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
            20                  25                  30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
        35                  40                  45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
    50                  55                  60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65                  70                  75                  80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
                85                  90                  95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
            100                 105                 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
        115                 120                 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
    130                 135                 140
Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145                 150                 155                 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
                165                 170                 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
    210                 215                 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
```

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300

Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 379
<211> 374
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 379
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu
275 280 285
Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln
290 295 300
Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
305 310 315 320
Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr
325 330 335

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val
340 345 350
Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile
355 360 365
Asn Tyr Arg Thr Gly Ser
370

<210> 380
<211> 374
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 380
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu

275 280 285

Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln

290 295 300

Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

305 310 315 320

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr

325 330 335

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val

340 345 350

Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile

355 360 365

Asn Tyr Arg Thr Gly Ser

370

<210> 381

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 381

Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 382

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 382

Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 383
<211> 506
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 383

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
1 5 10 15

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
35 40 45

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
50 55 60

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
65 70 75 80

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
85 90 95

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
100 105 110

Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
115 120 125

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
130 135 140

Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
165 170 175

Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
180 185 190

Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
195 200 205

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln

210 215 220

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
225 230 235 240
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
245 250 255
Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
260 265 270
Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
275 280 285

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile
290 295 300
Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
305 310 315 320
Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg
325 330 335
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
340 345 350

Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser
355 360 365
Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
385 390 395 400
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
405 410 415

Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
420 425 430
Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala
435 440 445
Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln
450 455 460

Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 384

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 384

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 385
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 385
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
385 390 395 400
Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser
405 410 415
Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser
420 425 430
Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 386
<211> 519
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 386

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser
515

<210> 387
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 387
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
100 105 110
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

```
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
    130                 135                 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
145                 150                 155                 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
                165                 170                 175
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
            180                 185                 190
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
    210                 215                 220
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225                 230                 235                 240
Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
            260                 265                 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
        275                 280                 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
    290                 295                 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305                 310                 315                 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
                325                 330                 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
            340                 345                 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
        355                 360                 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
```

370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 388

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 388

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140
Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 389

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 389

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr
500 505

<210> 390
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 390
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 391

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 391

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

500 505

<210> 392

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 392

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val

500 505

<210> 393

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 393

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys
500 505

<210> 394
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 394
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445
Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Asn
500 505 510
Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 395

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 395

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
370 375 380
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
385 390 395 400
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
435 440 445
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
450 455 460
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 396

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 396

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
260 265 270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val
290 295 300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro
305 310 315 320
Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
325 330 335
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp
355 360 365
Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
405 410 415

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
420 425 430
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln
435 440 445
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu
450 455 460
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
465 470 475 480

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
485 490 495
Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr
500 505 510
Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525
<210> 397
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 397
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 398

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 398

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 399

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 399

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270
Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr
355 360 365
Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
385 390 395 400

Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu
405 410 415

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser
420 425 430
Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro
435 440 445
Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
465 470 475 480

Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile
485 490 495
Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asn
500 505 510
Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 400
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 400
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Val

260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu

355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser

385 390 395 400

Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

405 410 415

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

435 440 445

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

450 455 460

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

485 490 495

Glu Leu Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 401

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 401

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln

260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr

355 360 365

Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

370 375 380

Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

385 390 395 400

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile

405 410 415

Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser

420 425 430

Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

435 440 445

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

450 455 460

Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile

465 470 475 480

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp

485 490 495

Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 402

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 402

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser

305 310 315 320

Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala

355 360 365

Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Ala His His Ser Glu Asp Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390 395 400

<210> 403

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 403

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335

Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
355 360 365

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
370 375 380

Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
385 390 395 400

Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
450 455 460
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480
Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met
500 505 510
Val Ala Thr Val
515

<210> 404
<211> 393
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 404

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser Glu

245 250 255

Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

275 280 285

Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg

290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile

305 310 315 320

Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala

355 360 365

Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

370 375 380

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390

<210> 405

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 405

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Ser Val Ser Asp
260 265 270
Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
275 280 285
Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr
290 295 300
Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly
305 310 315 320

Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
325 330 335
Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr
340 345 350
Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly Ser Asn Leu Val Pro
355 360 365

Met Val Ala Thr Val

370

<210> 406

<211> 374

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 406

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30
Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45
Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60
Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80
Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly
85 90 95
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110
Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

115 120 125
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
145 150 155 160
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
165 170 175

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

180 185 190

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

195 200 205

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

225 230 235 240

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

245 250 255

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

260 265 270

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

275 280 285

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

290 295 300

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

325 330 335

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

340 345 350

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala Asn Leu Val

355 360 365

Pro Met Val Ala Thr Val

370

<210> 407

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 407

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350
Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415
Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460
Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 408

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 408

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 409
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 409
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln

500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 410

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 410

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
290 295 300

Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
355 360 365

Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
385 390 395 400

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
405 410 415

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
435 440 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
450 455 460

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
465 470 475 480

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp

485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 411

<211

> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 411

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320
Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
340 345 350
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
420 425 430

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val
435 440 445
Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
450 455 460
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg
465 470 475 480
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
485 490 495

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr
500 505 510
His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515 520 525
<210> 412
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 412
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445
Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 413
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 413

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 414

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 414

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val

275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr

290 295 300

Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly

305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe

325 330 335

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

340 345 350

Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp

370 375 380

Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

385 390 395 400

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile

405 410 415

Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys

420 425 430

Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp

435 440 445

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr

450 455 460

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala

485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly

500 505 510

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 415

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 415

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Val Gln Leu Val
260 265 270
Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365
Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
405 410 415

Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
420 425 430
Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr
435 440 445
Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser
450 455 460
Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala
485 490 495
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala
500 505 510
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
515

<210> 416
<211> 409
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 416

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Ala Pro Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu

145 150 155 160

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

165 170 175

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

180 185 190

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

195 200 205

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

210 215 220

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

225 230 235 240

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

245 250 255

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

260 265 270

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

275 280 285

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

305 310 315 320

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

325 330 335

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

340 345 350

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

355 360 365

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

370 375 380

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

385 390 395 400

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

405

<210> 417

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 417

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

275 280 285

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

305 310 315 320

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

325 330 335

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

340 345 350

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

355 360 365

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

370 375 380

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

385 390 395 400

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

405

<210> 418

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 418

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp

1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 419

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 419

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp

195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400

Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 420

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 420

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400
Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 421
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 421
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 422

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 422

Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp

1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 423

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 423

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110
Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175
Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 424

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 424

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 425

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 425

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
420 425 430
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
465 470 475 480
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
485 490 495
Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 426
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 426
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 427
<211> 527
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 427

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525
<210> 428
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 428
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430
Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480
Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 429
<211> 508

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 429
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 430

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 431
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 431
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 432

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 432

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525
<210> 433

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 433

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 434

<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 434
Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30
Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80
Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520
<210> 435
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 435
Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30
Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175
Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

500 505 510

Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

515 520

<210> 436

<211> 530

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 436

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro

1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn

20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser
245 250 255
Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val
260 265 270
Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr
275 280 285
Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln
290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile
305 310 315 320
Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu
325 330 335
Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr
340 345 350
Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala
355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser
370 375 380
Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg
385 390 395 400
Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp
405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala
420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445
Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser
450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495

Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu
530
<210> 437
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 437
Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro

1 5 10 15
Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30
Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser

245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val

260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr

275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile

305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu

325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr

340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala

355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser

370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg

385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp

405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala

420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln

435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser

450 455 460

Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg

465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val

485 490 495

Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala

500 505 510

Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp

515 520 525

Glu Leu

530

<210> 438

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285

Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
340 345 350

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
370 375 380
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
405 410 415

Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg
435 440 445
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala

450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 439

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 439

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His

20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln

85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp

180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr

275 280 285

Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu

290 295 300

Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly

305 310 315 320

Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr

325 330 335

Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

340 345 350

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

370 375 380
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
405 410 415
Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala
450 455 460
Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly
465 470 475 480
Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg
485 490 495
Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510
Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys
515 520 525
Asp Glu Leu
530

<210> 440
<211> 398
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 440

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
130 135 140

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
145 150 155 160

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
180 185 190

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
195 200 205

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
210 215 220

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
225 230 235 240

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

245 250 255

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

260 265 270

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His

275 280 285

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

290 295 300

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

305 310 315 320

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr

325 330 335

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

340 345 350

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

355 360 365

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn

370 375 380

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

385 390 395

<210> 441

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 441

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125
Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
145 150 155 160
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
165 170 175

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
180 185 190
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
195 200 205
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
225 230 235 240

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
245 250 255
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
260 265 270
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
275 280 285

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
290 295 300

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
305 310 315 320
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
325 330 335
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
340 345 350
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
355 360 365

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
370 375 380
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395
<210> 442
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 442
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30
Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45
Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly
130 135 140

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
145 150 155 160

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
165 170 175

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
180 185 190

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
195 200 205

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
210 215 220

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
225 230 235 240

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
245 250 255

Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
260 265 270

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
275 280 285

Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
290 295 300

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
305 310 315 320

Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
325 330 335

Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
340 345 350
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
355 360 365
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
385 390 395 400

Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 443
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 443
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30
Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45
Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro

115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

130 135 140

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

145 150 155 160

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

165 170 175

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

180 185 190

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

195 200 205

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

210 215 220

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

225 230 235 240

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

245 250 255

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

260 265 270

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

275 280 285

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

290 295 300

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

305 310 315 320

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

325 330 335

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

340 345 350

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

355 360 365

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

370 375 380

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

385 390 395 400

Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405

<210> 444

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 444

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

50 55 60

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
195 200 205
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
210 215 220
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 445
<211> 414
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 445
Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
35 40 45
Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110
Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly

130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
195 200 205

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
210 215 220
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400

Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 446

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 446

Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
245 250 255
Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr
260 265 270
Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile
275 280 285

Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr
290 295 300
Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val
305 310 315 320
Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg
325 330 335
Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg
340 345 350

Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe
355 360 365
Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr
370 375 380
Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg
385 390 395 400

His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr
405 410 415

Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val
420 425 430
Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr
435 440 445
Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp
450 455 460
Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp
465 470 475 480

Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser
485 490 495
Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His
500 505 510
His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515

<210> 447
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 447
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 448

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 448

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 449

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 449

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 450

<211> 522

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 450

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu
130 135 140
Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
145 150 155 160
Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn
180 185 190
Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
245 250 255
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
260 265 270
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
275 280 285

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
290 295 300

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
305 310 315 320
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
325 330 335
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
340 345 350
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
355 360 365

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
370 375 380
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
385 390 395 400
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
405 410 415
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
420 425 430

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
435 440 445
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
450 455 460
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
465 470 475 480
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
485 490 495

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
500 505 510
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 451

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 451

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Arg Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 452

<211> 531

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 452

Met Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu
245 250 255
Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly
260 265 270
Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
275 280 285
Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
290 295 300

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
305 310 315 320
Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
325 330 335
Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
340 345 350

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
355 360 365

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
370 375 380
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
385 390 395 400
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
405 410 415
Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
435 440 445
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
450 455 460
Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
465 470 475 480
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
485 490 495

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
500 505 510
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
515 520 525
Val Ala Ala
530
<210> 453
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 453

Met Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro

1 5 10 15

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

20 25 30

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile

35 40 45

Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Ser Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp

225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Glu Phe

245 250 255

Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr

275 280 285

Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly

290 295 300

Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile

305 310 315 320

Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg

340 345 350

Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe

355 360 365

Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala

370 375 380

Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala

385 390 395 400

Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr

405 410 415

Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser

420 425 430

Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu

435 440 445

Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu

450 455 460

Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu

465 470 475 480

Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp

485 490 495

Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu
500 505 510
Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val

515 520 525
Ala Ala
530

<210> 454
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 454
Met Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Leu Lys Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn

385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly

405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr

420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg

435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu

450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro

465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly

485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His

500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 455

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 455

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr

65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly

85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

100 105 110

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp

115 120 125

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

130 135 140

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

165 170 175

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

180 185 190

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

195 200 205

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

210 215 220

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

225 230 235 240

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

245 250 255

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

260 265 270

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

275 280 285

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

290 295 300

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
305 310 315 320
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

325 330 335
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
340 345 350
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
355 360 365
Ser Ala Val Ala Ala
370

<210> 456
<211> 781
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 456
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu

515 520 525

Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro

530 535 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp

545 550 555 560

Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu

565 570 575

His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly

580 585 590

Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro

595 600 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala
610 615 620
Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg
625 630 635 640

Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly
645 650 655
Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala
660 665 670
Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala
675 680 685
Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp
690 695 700

Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr
705 710 715 720
Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser
725 730 735
Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
740 745 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
755 760 765

Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln
770 775 780
<210> 457
<211> 781
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 457
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

```
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu
        515                 520                 525
Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro
    530                 535                 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp
545                 550                 555                 560
Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu
                565                 570                 575
His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly
            580                 585                 590
Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro
        595                 600                 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala
    610                 615                 620
Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg
625                 630                 635                 640
Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly
                645                 650                 655
Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala
            660                 665                 670

Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala
        675                 680                 685
Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp
    690                 695                 700
Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr
705                 710                 715                 720
Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser
                725                 730                 735

Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
            740                 745                 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
```

755 760 765

Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln

770 775 780

<210> 458

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 458

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525
<210> 459
<211> 522
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 459
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu
275 280 285

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly
290 295 300
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly
305 310 315 320
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

325 330 335

Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

340 345 350

Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

355 360 365

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr

370 375 380

Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

405 410 415

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

420 425 430

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

435 440 445

Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

450 455 460

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

485 490 495

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 460

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 460

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val
385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu
405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val
420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg
450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr
485 490 495
Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
500 505 510

Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 461
<211> 517
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 461
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285
Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu

290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320
Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350
Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

355 360 365
Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val

385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu

405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 462

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 462

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
355 360 365
Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
420 425 430
Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 463

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 463

```
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1               5                  10                  15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
            20                  25                  30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
        35                  40                  45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
    50                  55                  60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65                  70                  75                  80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
                85                  90                  95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
            100                 105                 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
        115                 120                 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
    130                 135                 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145                 150                 155                 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
                165                 170                 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
```

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His

355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

370 375 380

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

405 410 415

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

420 425 430

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 464
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 464

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300
Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr

370 375 380

Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 465

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 465

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285

Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300

Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335
Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525
<210> 466

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 466

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300
Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445

Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495
Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 467
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 467
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300

Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335
Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460
Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 468
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 468
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255

Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300

Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320

Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 469

<211> 395

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 469

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300

Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395
<210> 470
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 470
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300
Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320

Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390
<210> 471
<211> 395
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 471
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300

Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 472

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 472

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300
Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350
Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365
Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430
Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445
Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480
Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 473
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 473
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300

Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350
Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365
Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400
Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430
Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460
Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480
Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 474

<211

> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 474

Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 475

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 475

Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 476
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 476
Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
1 5 10 15

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
20 25 30
Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
35 40 45
Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
50 55 60
Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu

65 70 75 80

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
85 90 95
Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
100 105 110
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
115 120 125
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
130 135 140

Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
145 150 155 160
Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
165 170 175
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
180 185 190
Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
195 200 205

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
210 215 220
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
225 230 235 240
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
245 250 255
Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
260 265 270

Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
275 280 285
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile
290 295 300
Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
305 310 315 320

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
340 345 350
Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser
355 360 365
Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
385 390 395 400

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
405 410 415
Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
420 425 430
Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala
435 440 445
Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln
450 455 460

Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
465 470 475 480
Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp
485 490 495
Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 477
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 477

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 478

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 478

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
385 390 395 400
Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser
405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser
420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 479
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 479
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln

500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser

515

<210> 480

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 480

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
            100                 105                 110
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu
        115                 120                 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
    130                 135                 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
145                 150                 155                 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
                165                 170                 175
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
    210                 215                 220
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225                 230                 235                 240
```

Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly

485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His

500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 481

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 481

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln

130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala

180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe

260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val

275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly

290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala

305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu

325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn

340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr

355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr

370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn

385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr

420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly

485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 482
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 482
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr

500 505

<210> 483

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 483

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 484

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 484

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

500 505

<210> 485

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 485

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val
500 505

<210> 486
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 486
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

500 505

<210> 487

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 487

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Asn
500 505 510

Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520
<210> 488
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 488
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro

420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

435 440 445

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 489

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 489

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro

305 310 315 320

Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

325 330 335

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp

355 360 365

Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

405 410 415

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

420 425 430

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln

435 440 445

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu

450 455 460

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

465 470 475 480

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

485 490 495

Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr

500 505 510

Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 490

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 490

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430

Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445
Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495

Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 491
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 491
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 492
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 492
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val
290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr
355 360 365

Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
385 390 395 400

Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu
405 410 415

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser
420 425 430

Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro
435 440 445

Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
465 470 475 480

Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile
485 490 495

Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asn

500 505 510

Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 493

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 493

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Val
260 265 270
Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
405 410 415

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
485 490 495

Glu Leu Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505
<210> 494
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 494
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270
Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr
355 360 365
Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
385 390 395 400
Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
405 410 415

Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
420 425 430
Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
435 440 445
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
450 455 460
Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
465 470 475 480

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
485 490 495
Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 495
<211> 400
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400

> 495

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
260 265 270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285
Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr
290 295 300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser
305 310 315 320

Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
340 345 350
Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala
355 360 365
Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala His His Ser Glu Asp Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
385 390 395 400
<210> 496
<211> 516
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 496
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
355 360 365
Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
370 375 380
Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
385 390 395 400
Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
450 455 460
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480

Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met
500 505 510
Val Ala Thr Val
515

<210> 497

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 497

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser Glu

245 250 255

Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

275 280 285

Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg

290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile

305 310 315 320

Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala

355 360 365

Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

370 375 380

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390

<210> 498

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 498

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Ser Val Ser Asp
260 265 270
Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
275 280 285
Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr
290 295 300

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly
305 310 315 320
Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
325 330 335
Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr
340 345 350
Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly Ser Asn Leu Val Pro
355 360 365

Met Val Ala Thr Val
370

<210> 499
<211> 374
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 499
Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr

65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly

85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

100 105 110

Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

115 120 125

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

130 135 140

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

145 150 155 160

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

165 170 175

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

180 185 190

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

195 200 205

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

225 230 235 240

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

245 250 255

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

260 265 270

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

275 280 285

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

290 295 300

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

325 330 335

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

340 345 350

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala Asn Leu Val

355 360 365

Pro Met Val Ala Thr Val

370

<210> 500

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 500

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285

Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350

Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415

Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460
Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 501
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 501
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 502

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 502

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 503
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 503
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
290 295 300

Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

355 360 365

Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

385 390 395 400

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn

405 410 415

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

435 440 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

450 455 460

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

465 470 475 480

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp

485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 504

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 504

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300
Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320
Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
340 345 350

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
420 425 430
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val
435 440 445
Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
450 455 460
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg
465 470 475 480

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
485 490 495
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr
500 505 510
His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

515 520 525

<210> 505

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 505

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430

Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 506
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 506
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 507

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 507

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val
275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr
290 295 300

Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly
305 310 315 320
Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe
325 330 335
Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
340 345 350
Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp
370 375 380
Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
385 390 395 400
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile
405 410 415
Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys
420 425 430

Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp
435 440 445
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr
450 455 460
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
465 470 475 480
Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala
485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly
500 505 510
Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
515 520

<210> 508

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 508

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Val Gln Leu Val

260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu

355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val

405 410 415

Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val

420 425 430

Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr

435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser
450 455 460
Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

465 470 475 480
Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala
485 490 495
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala
500 505 510
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
515

<210> 509
<211> 409
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 509
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
130 135 140
Ser Gly Gly Ala Pro Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu
145 150 155 160
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
165 170 175
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
180 185 190

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
195 200 205
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
210 215 220
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
225 230 235 240
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
245 250 255

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
260 265 270
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
275 280 285
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
305 310 315 320

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
325 330 335
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
340 345 350
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

355 360 365

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
370 375 380

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
385 390 395 400

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
405

<210> 510

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 510

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
275 280 285
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
290 295 300
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
305 310 315 320
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
325 330 335

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
340 345 350
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
355 360 365
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
370 375 380

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
385 390 395 400

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
405

<210> 511
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 511
Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400

Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 512
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400
> 512
Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255

Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 513

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 513

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400
Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 514

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 514

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400
Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 515

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 515

Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 516

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 516

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 517
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 517
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 518
<211> 509
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400

> 518

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
420 425 430
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
465 470 475 480
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
485 490 495

Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 519

<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 519

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525
<210> 520
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 520
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 521
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 521

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430

Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 522

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 522

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 523

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 523

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 524

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 524

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 525

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 525

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175
Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 526

<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 526
Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30
Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525
<210> 527

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 527

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 528

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 528

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30
Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80
Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520
<210> 529
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 529
Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro

1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30
Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser
245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val
260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr
275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln
290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile
305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu
325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr
340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala
355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser
370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg
385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala
405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala
420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser
450 455 460

Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495

Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala

500 505 510

Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp

515 520 525

Glu Leu

530

<210> 530

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 530

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro

1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn

20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser

245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val

260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr

275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile

305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu

325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr

340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala

355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser

370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg

385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala
405 410 415
Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala

420 425 430
Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445
Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser
450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val

485 490 495
Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu
530

<210> 531

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 531

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15
Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30
Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95
Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160
Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu

290 295 300

Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320

Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335

Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
340 345 350

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365

Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
370 375 380

Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400

Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
405 410 415

Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430

Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg
435 440 445

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala
450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly
465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg
485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val
500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys
515 520 525

Asp Glu Leu
530

<210> 532

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 532

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val

210 215 220
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr

275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

340 345 350
Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
370 375 380
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

405 410 415
Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala

450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 533

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 533

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys

130 135 140

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

145 150 155 160

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

165 170 175

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu

180 185 190

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

195 200 205

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

210 215 220

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

225 230 235 240

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

245 250 255

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

260 265 270

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His

275 280 285

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

290 295 300

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

305 310 315 320

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr

325 330 335

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
340 345 350
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
355 360 365

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
370 375 380
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395

<210> 534
<211> 399
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 534
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30
Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45
Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
145 150 155 160
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
165 170 175
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
180 185 190
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
195 200 205

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
225 230 235 240
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
245 250 255
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
260 265 270

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
275 280 285
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
290 295 300
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
305 310 315 320
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
325 330 335

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
340 345 350
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
355 360 365
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

370 375 380

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

385 390 395

<210> 535

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 535

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly

130 135 140

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser

145 150 155 160

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile

165 170 175

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
180 185 190
Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
195 200 205
Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
210 215 220
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
225 230 235 240

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
245 250 255
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
260 265 270
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
275 280 285
Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
290 295 300

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
305 310 315 320
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
325 330 335
Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
340 345 350
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
355 360 365

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
385 390 395 400
Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 536

<211> 408

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 536

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro

115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

130 135 140

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

145 150 155 160

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

165 170 175

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

180 185 190

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

195 200 205

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

210 215 220

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

225 230 235 240

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

245 250 255

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

260 265 270

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

275 280 285

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

290 295 300

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

305 310 315 320

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

325 330 335

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

340 345 350

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

355 360 365

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

370 375 380

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

385 390 395 400

Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405

<210> 537

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 537

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
195 200 205

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

210 215 220

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 538
<211> 414
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 538

```
Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1               5                  10                  15
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
            20                  25                  30
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
        35                  40                  45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
    50                  55                  60
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65                  70                  75                  80
Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
                85                  90                  95
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
            100                 105                 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
        115                 120                 125
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
    130                 135                 140
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145                 150                 155                 160
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
                165                 170                 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
        195                 200                 205
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
    210                 215                 220
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
```

225 230 235 240

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
290 295 300

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 539
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 539

Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly

245 250 255

Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr
260 265 270

Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile
275 280 285

Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr
290 295 300

Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val
305 310 315 320

Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg
325 330 335

Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg
340 345 350

Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe
355 360 365

Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr
370 375 380

Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg
385 390 395 400

His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr
405 410 415

Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val
420 425 430

Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr
435 440 445

Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp
450 455 460

Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp
465 470 475 480

Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser
485 490 495

Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His
500 505 510

His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515

<210> 540

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 540

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 541

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 541

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 542

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 542

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 543

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 543

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser

115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu

130 135 140

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
145 150 155 160
Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn
180 185 190
Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
245 250 255
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
260 265 270

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
275 280 285
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
290 295 300
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
305 310 315 320
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
325 330 335

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
340 345 350
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
355 360 365
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
370 375 380

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
385 390 395 400

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
405 410 415
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
420 425 430
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
435 440 445
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
450 455 460

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
465 470 475 480
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
485 490 495
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
500 505 510
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 544
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 544
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp
20 25 30
Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140
Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Arg Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 545

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 545

Met Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu
245 250 255
Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly
260 265 270

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
275 280 285
Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
290 295 300
Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
305 310 315 320
Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
325 330 335

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
340 345 350
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
355 360 365
Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
370 375 380
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
385 390 395 400

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
405 410 415
Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
420 425 430
Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
435 440 445

Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
450 455 460

Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
465 470 475 480
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
485 490 495
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
500 505 510
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
515 520 525

Val Ala Ala
530

<210> 546
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 546
Met Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro
1 5 10 15
Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
20 25 30
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile

35 40 45
Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Ser Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp

225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Glu Phe

245 250 255

Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr

275 280 285

Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly

290 295 300

Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile

305 310 315 320

Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg

340 345 350

Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe

355 360 365

Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala

370 375 380

Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala

385 390 395 400

Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr

405 410 415

Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser

420 425 430

Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu

435 440 445

Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu

450 455 460

Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu

465 470 475 480

Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp

485 490 495

Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu

500 505 510

Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val

515 520 525

Ala Ala

530

<210> 547

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 547

Met Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95
Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Leu Lys Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe

260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val

275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly

290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala

305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu

325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn

340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr

355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr

370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn

385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly

405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr

420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg

435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu

450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro

465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 548
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 548
Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30
Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45
Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60
Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80
Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly
85 90 95
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
115 120 125
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
130 135 140

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

165 170 175
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
180 185 190
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
195 200 205
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
210 215 220
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

225 230 235 240
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
245 250 255
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
260 265 270
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
275 280 285
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

290 295 300
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
305 310 315 320
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
325 330 335
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
340 345 350
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

355 360 365
Ser Ala Val Ala Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
370 375 380
<210> 549

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 549

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525
<210> 550
<211> 522
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 550
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu

275 280 285

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly

290 295 300

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly

305 310 315 320

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

325 330 335

Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

340 345 350

Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

355 360 365

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr

370 375 380

Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

405 410 415

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

420 425 430

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

435 440 445

Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

450 455 460

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

485 490 495

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 551

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 551

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe

275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala

305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile

340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val

385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu

405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 552

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 552

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val
385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu
405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 553

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 553

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His

355 360 365
Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

420 425 430
Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
450 455 460
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495
Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 554
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 554

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His

355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

370 375 380

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

405 410 415

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

420 425 430

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 555

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 555

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300

Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335
Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile

405 410 415

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly

435 440 445

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr

450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser

465 470 475 480

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe

500 505 510

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

515 520 525

<210> 556

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 556

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300
Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430
Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 557

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 557

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300

Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335
Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460
Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480

Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 558
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 558
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300
Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495
Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 559
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 559
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300

Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390
<210> 560
<211> 395
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 560
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300
Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320

Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395
<210> 561
<211> 394

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 561
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300

Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 562
<211> 395
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 562
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300
Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 563

<211> 374

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 563

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu
275 280 285
Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln
290 295 300

Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
305 310 315 320
Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr
325 330 335
Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val
340 345 350
Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile
355 360 365

Asn Tyr Arg Thr Gly Ser
370

<210> 564
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 564

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu

275 280 285

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu

290 295 300

Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys

305 310 315 320

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp

325 330 335

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

340 345 350

Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe

355 360 365

Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

370 375 380

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser

385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

405 410 415

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln

420 425 430

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn

435 440 445

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr

450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr

465 470 475 480

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr

485 490 495

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

500 505

<210> 565

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 565

Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 566

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 566

Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 567

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 567

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
1 5 10 15

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
35 40 45

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
50 55 60

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
65 70 75 80

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala
85 90 95

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
100 105 110

Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
115 120 125

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
130 135 140

Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
165 170 175

Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
180 185 190

Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
195 200 205

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
210 215 220

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
225 230 235 240

Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala

245 250 255

Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly

260 265 270

Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

275 280 285

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile

290 295 300

Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

305 310 315 320

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg

325 330 335

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser

340 345 350

Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser

355 360 365

Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg

385 390 395 400

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu

405 410 415

Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu

420 425 430

Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala

435 440 445

Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln

450 455 460

Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr

465 470 475 480

Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp

485 490 495

Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 568

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 568

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 569
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 569
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
385 390 395 400
Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser
405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser
420 425 430
Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 570
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 570

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser
515

<210> 571
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 571
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
165 170 175

Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
210 215 220
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly

405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr

420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg

435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu

450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro

465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly

485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His

500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 572

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 572

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln

130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala

180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe

260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val

275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly

290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala

305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn

340 345 350
Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly

405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro

465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 573
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 573

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr

500 505

<210> 574

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 574

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 575
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 575
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

500 505

<210> 576

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 576

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val

500 505

<210> 577

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 577

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys
500 505
<210> 578
<211> 520

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 578
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445
Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495

Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Asn
500 505 510
Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 579
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 579
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro

420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

435 440 445

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 580

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 580

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro

305 310 315 320

Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

325 330 335

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp

355 360 365

Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

405 410 415

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

420 425 430

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln

435 440 445

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu

450 455 460

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

465 470 475 480

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

485 490 495

Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr

500 505 510

Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

515 520 525

<210> 581

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 581

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser

305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

385 390 395 400

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala

420 425 430

Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser

450 455 460

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile

465 470 475 480

Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

485 490 495

Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 582

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 582

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 583

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 583

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln

260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr

355 360 365

Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

370 375 380

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

385 390 395 400

Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu

405 410 415

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser

420 425 430

Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro

435 440 445

Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala

450 455 460

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

465 470 475 480

Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile

485 490 495

Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asn

500 505 510

Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 584

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 584

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Val
260 265 270
Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
485 490 495

Glu Leu Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 585
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 585
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr
355 360 365
Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
385 390 395 400
Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
405 410 415

Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
420 425 430
Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
435 440 445
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
450 455 460
Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
465 470 475 480

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
485 490 495
Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 586

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 586

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
260 265 270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285
Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr
290 295 300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser
305 310 315 320

Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
340 345 350
Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala
355 360 365
Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala His His Ser Glu Asp Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
385 390 395 400

<210> 587

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 587

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
355 360 365
Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
370 375 380
Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
385 390 395 400
Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
450 455 460

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480

Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met
500 505 510
Val Ala Thr Val
515

<210> 588
<211> 393
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 588
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser Glu
245 250 255
Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
275 280 285
Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg
290 295 300
Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile
305 310 315 320
Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
340 345 350
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala
355 360 365
Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

370 375 380

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390

<210> 589

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 589

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350
Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415

Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 590

<211> 383

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 590

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly

85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110
Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
115 120 125
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
145 150 155 160

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
165 170 175
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
180 185 190
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
195 200 205
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
225 230 235 240
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
245 250 255
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
260 265 270
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
275 280 285

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
290 295 300
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
305 310 315 320
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
325 330 335

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
340 345 350

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala Asn Leu Val
355 360 365
Pro Met Val Ala Thr Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
370 375 380
<210> 591
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 591
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350
Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415
Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480
Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 592
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 592
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 593
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 593

```
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1               5                  10                  15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
            20                  25                  30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
        35                  40                  45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
    50                  55                  60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65                  70                  75                  80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
                85                  90                  95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
    130                 135                 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
                165                 170                 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
            180                 185                 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
        195                 200                 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
    210                 215                 220
```

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
385 390 395 400
Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser
405 410 415
Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser
420 425 430
Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln

500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 594

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 594

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp

290 295 300

Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

355 360 365

Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
385 390 395 400
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
405 410 415
Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

420 425 430
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
435 440 445
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
450 455 460
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
465 470 475 480
Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp

485 490 495
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 595
<211> 526
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 595
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

275 280 285
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300
Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

305 310 315 320

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

340 345 350

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp

370 375 380

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

405 410 415

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

420 425 430

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val

435 440 445

Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

450 455 460

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg

465 470 475 480

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

485 490 495

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr

500 505 510

His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

515 520 525

<210> 596

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 596

```
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1               5                  10                  15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
            20                  25                  30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
        35                  40                  45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
    50                  55                  60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65                  70                  75                  80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
                85                  90                  95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
        115                 120                 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
    130                 135                 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
                165                 170                 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
            180                 185                 190
Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
        195                 200                 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
    210                 215                 220
```

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430

Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile

465 470 475 480

Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

485 490 495

Ser

<210> 597

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 597

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 598
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 598
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60
Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val

275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr

290 295 300

Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly

305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe

325 330 335

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

340 345 350

Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp

370 375 380

Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

385 390 395 400

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile

405 410 415

Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys

420 425 430

Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp

435 440 445

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr

450 455 460

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala

485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly

500 505 510

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 599

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 599

```
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1               5                  10                  15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
            20                  25                  30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
        35                  40                  45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
    50                  55                  60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65                  70                  75                  80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
                85                  90                  95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
    130                 135                 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
                165                 170                 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
            180                 185                 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
        195                 200                 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
    210                 215                 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225                 230                 235                 240
```

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Val Gln Leu Val
260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
405 410 415

Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
420 425 430

Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser
450 455 460

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala

485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala

500 505 510

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515

<210> 600

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 600

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Ala Pro Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu

145 150 155 160

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

165 170 175

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

180 185 190

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

195 200 205

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

210 215 220

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

225 230 235 240

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

245 250 255

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

260 265 270

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

275 280 285

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

305 310 315 320

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

325 330 335

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

340 345 350

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

355 360 365

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

370 375 380

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

385 390 395 400

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

405

<210> 601

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 601

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
275 280 285
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
290 295 300
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
305 310 315 320

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
325 330 335
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
340 345 350
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
355 360 365
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
370 375 380

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
385 390 395 400
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
405

<210> 602

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 602

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95

Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp

195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400

Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 603

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 603

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 604
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 604
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 605

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 605

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400
Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520
<210> 606
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 606
Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
50 55 60
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400

Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 607

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 607

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 608

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 608

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 609
<211> 509
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 609
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
420 425 430

Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
465 470 475 480
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
485 490 495

Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 610
<211> 527
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 610

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 611
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 611
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 612
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 612
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430
Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445
Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 613

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 613

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430
Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 614
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 614
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140
Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 615
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 615
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 616

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 616

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser

100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

515 520 525

<210> 617

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 617

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser

100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

515 520 525

<210> 618

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 618

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn

20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln

65 70 75 80

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys

130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly

165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr

210 215 220

Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

245 250 255

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp

260 265 270

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

275 280 285

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile

305 310 315 320

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

325 330 335

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

340 345 350

Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

370 375 380

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

405 410 415

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp

450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

465 470 475 480

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn

485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 619
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 619
Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30
Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80
Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350
Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

405 410 415

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala
500 505 510

Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 620

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 620

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser
245 250 255
Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val
260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr
275 280 285
Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln
290 295 300
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile
305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu
325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr
340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala
355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser
370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg
385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala
405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala
420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser
450 455 460

Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495

Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510

Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525

Glu Leu
530

<210> 621

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 621

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser

245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val

260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr

275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile

305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu

325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr

340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala

355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser

370 375 380

Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg

385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala

405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala

420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln

435 440 445

Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser

450 455 460

Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val

485 490 495
Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu
530

<210> 622
<211> 531
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 622
Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15
Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30
Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95
Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160
Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320

Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
340 345 350
Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe

355 360 365

Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

370 375 380

Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser

385 390 395 400

Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

405 410 415

Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg

420 425 430

Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala

450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 623

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 623

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His

20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln

85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp

180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr

275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
325 330 335
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

340 345 350
Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
370 375 380
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

405 410 415
Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg
435 440 445
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala
450 455 460
Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480
Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg
485 490 495
Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 624

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 624

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys

130 135 140

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

145 150 155 160

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

165 170 175

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu

180 185 190

Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn

195 200 205

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

210 215 220

Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

225 230 235 240

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser

245 250 255

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

260 265 270

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His

275 280 285

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

290 295 300

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

305 310 315 320

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr

325 330 335

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

340 345 350

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

355 360 365

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn

370 375 380

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

385 390 395

<210> 625

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 625

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
145 150 155 160

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
165 170 175

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
180 185 190

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
195 200 205

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
225 230 235 240
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
245 250 255
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
260 265 270

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
275 280 285
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
290 295 300
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
305 310 315 320
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
325 330 335

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
340 345 350
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
355 360 365
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
370 375 380
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395

<210> 626
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 626

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly
130 135 140

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
145 150 155 160

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
165 170 175

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
180 185 190

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
195 200 205

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
210 215 220

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala

225 230 235 240

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
245 250 255
Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
260 265 270
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
275 280 285
Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
290 295 300

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
305 310 315 320
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
325 330 335
Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
340 345 350
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
355 360 365

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala
385 390 395 400
Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 627
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 627

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro

115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

130 135 140

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

145 150 155 160

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

165 170 175

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

180 185 190

Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu

195 200 205

Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

210 215 220

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

225 230 235 240

Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

245 250 255

Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

260 265 270

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

275 280 285

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

290 295 300

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

305 310 315 320

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

325 330 335

Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

340 345 350

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

355 360 365

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

370 375 380

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

385 390 395 400

Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405

<210> 628

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 628

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
35 40 45
Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80
Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110
Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
195 200 205
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
210 215 220

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240
Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 629
<211> 414
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 629
Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80
Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
195 200 205
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
210 215 220
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240

Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
260 265 270
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
290 295 300

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 630
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 630
Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
245 250 255

Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr
260 265 270
Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile
275 280 285
Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr
290 295 300

Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val
305 310 315 320

Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg
325 330 335
Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg
340 345 350
Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe
355 360 365
Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr
370 375 380

Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg
385 390 395 400
His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr
405 410 415
Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val
420 425 430
Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr
435 440 445

Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp
450 455 460
Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp
465 470 475 480
Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser
485 490 495
Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His
500 505 510

His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515

<210> 631
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 631

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 632
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 632
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 633

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 633

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 634

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 634

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu
130 135 140

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
145 150 155 160

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn
180 185 190

Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
245 250 255
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
260 265 270

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
275 280 285
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
290 295 300
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu
305 310 315 320
Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn
325 330 335

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
340 345 350
Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
355 360 365
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser
370 375 380
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
385 390 395 400

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His
405 410 415
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
420 425 430
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
435 440 445

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr
450 455 460

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
465 470 475 480
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
485 490 495
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
500 505 510
Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 635
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 635
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp
20 25 30
Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140
Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Arg Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 636
<211> 531
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 636
Met Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro

1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu
245 250 255

Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly
260 265 270

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
275 280 285

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
290 295 300

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
305 310 315 320

Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly
325 330 335

Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
340 345 350

Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala
355 360 365

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
370 375 380

Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
385 390 395 400

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
405 410 415

Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
435 440 445

Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
450 455 460

Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
465 470 475 480

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
485 490 495

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile

500 505 510

Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala

515 520 525

Val Ala Ala

530

<210> 637

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 637

Met Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro

1 5 10 15

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

20 25 30

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile

35 40 45

Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Ser Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp

225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Glu Phe

245 250 255

Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr

275 280 285

Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly

290 295 300

Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile

305 310 315 320

Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg

340 345 350

Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe

355 360 365

Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala

370 375 380

Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala

385 390 395 400

Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr
405 410 415
Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser

420 425 430
Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu
435 440 445
Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu
450 455 460
Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu
465 470 475 480
Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp

485 490 495
Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu
500 505 510
Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val
515 520 525
Ala Ala
530

<210> 638
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 638
Met Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95
Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly

290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320

Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380

Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445

Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His
500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 639

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 639

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly
85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
115 120 125

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
130 135 140

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile
165 170 175

Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
180 185 190

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
195 200 205

Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
210 215 220
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

225 230 235 240
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
245 250 255
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
260 265 270
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
275 280 285
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

290 295 300
Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
305 310 315 320
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
325 330 335
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
340 345 350
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala

355 360 365
Ser Ala Val Ala Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
370 375 380
<210> 640
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 640
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 641

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 641

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu

275 280 285

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly

290 295 300

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly

305 310 315 320

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

325 330 335

Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

340 345 350

Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

355 360 365

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr

370 375 380

Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

405 410 415

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

420 425 430

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

435 440 445

Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

450 455 460

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

485 490 495

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 642

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 642

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe

275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala

305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile

340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val

385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu

405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 643

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 643

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285
Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350
Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val
385 390 395 400
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu
405 410 415
Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val
420 425 430
His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg
450 455 460
Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
465 470 475 480
Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 644

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 644

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His

355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

370 375 380

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

420 425 430
Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
450 455 460
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495
Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 645
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 645
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His

355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

370 375 380

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

405 410 415

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

420 425 430

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly

500 505 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 646

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 646

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285

Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300

Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350

Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser

465 470 475 480

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe

500 505 510

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

515 520 525

<210> 647

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 647

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300
Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430
Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525
<210> 648

<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 648
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300

Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335
Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460
Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525
<210> 649

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 649

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300
Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445

Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495
Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 650
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 650
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300

Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 651
<211> 395
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 651
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300
Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 652

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 652

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300

Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 653

<211> 395

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 653

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300
Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365
Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395
<210> 654
<211> 508

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 654

```
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1               5                  10                  15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
            20                  25                  30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
        35                  40                  45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
    50                  55                  60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65                  70                  75                  80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
                85                  90                  95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
            100                 105                 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
        115                 120                 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
    130                 135                 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145                 150                 155                 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
                165                 170                 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
    210                 215                 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
```

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300

Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350

Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365

Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 655

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 655

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300
Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350

Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365
Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380
Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 656

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 656

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350
Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415
Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480
Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 657
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 657

Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 658

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 658

Gly Leu Asp Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400
Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460
Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 659
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 659
Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
1 5 10 15
Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
35 40 45
Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly
50 55 60
Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
65 70 75 80
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val

85 90 95

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
100 105 110
Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
115 120 125
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
130 135 140
Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
165 170 175
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
180 185 190
Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
195 200 205
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
210 215 220

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
225 230 235 240
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala
245 250 255
Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
260 265 270
Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
275 280 285

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile
290 295 300
Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
305 310 315 320
Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
340 345 350

Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser
355 360 365
Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
385 390 395 400
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
405 410 415

Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
420 425 430
Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala
435 440 445
Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln
450 455 460
Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp
485 490 495
Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 660
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 660
Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly
420 425 430
Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn
450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser
485 490 495
Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 661

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 661

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
385 390 395 400
Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser
405 410 415
Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser
420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 662
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 662
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe

450 455 460

Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln

500 505 510

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser

515

<210> 663

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 663

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
100 105 110
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
165 170 175
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
210 215 220
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400

Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415
Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460

Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His

500 505 510

His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 664

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 664

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln

130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285
Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350
Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365

Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430

Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480
Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495

Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 665
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 665
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Val Thr Glu His Asp Thr Leu Leu Tyr

500 505

<210> 666

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 666

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 667

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 667

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

500 505

<210> 668

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 668

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val
500 505

<210> 669
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 669
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys
500 505

<210> 670

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 670

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Asn
500 505 510
Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 671
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 671
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
370 375 380
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
385 390 395 400
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
435 440 445
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
450 455 460
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
465 470 475 480
Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 672
<211> 526
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 672
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val
290 295 300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro
305 310 315 320
Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
325 330 335
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp
355 360 365
Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
405 410 415

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
420 425 430
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln
435 440 445
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu
450 455 460
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
465 470 475 480

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
485 490 495
Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr
500 505 510
Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

515 520 525

<210> 673

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 673

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430

Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 674
<211> 507
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 674
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 675
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 675
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr
355 360 365
Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
385 390 395 400
Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu
405 410 415

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser
420 425 430
Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro
435 440 445
Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
465 470 475 480

Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile
485 490 495
Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asn
500 505 510
Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 676

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 676

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Val

260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu

355 360 365

Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser

385 390 395 400

Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

405 410 415

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430

Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
485 490 495
Glu Leu Lys Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 677
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 677
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln

260 265 270

Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser

275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val

290 295 300

Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro

305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr

355 360 365

Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

370 375 380

Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

385 390 395 400

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile

405 410 415

Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser

420 425 430

Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

435 440 445

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

450 455 460

Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile

465 470 475 480

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp

485 490 495

Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

500 505 510

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

515 520

<210> 678

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 678

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser

305 310 315 320

Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala

355 360 365

Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Ala His His Ser Glu Asp Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

385 390 395 400

<210> 679

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 679

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

```
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
    50                  55                  60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65                  70                  75                  80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
                85                  90                  95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
            100                 105                 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr
            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
        275                 280                 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
```

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
355 360 365

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
370 375 380
Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
385 390 395 400
Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
450 455 460
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480
Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met
500 505 510
Val Ala Thr Val
515
<210> 680
<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 680

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser Glu
245 250 255

Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

275 280 285

Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg
290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile
305 310 315 320

Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala
355 360 365

Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
370 375 380

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
385 390

<210> 681

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 681

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Ser Val Ser Asp
260 265 270
Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
275 280 285
Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr
290 295 300
Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly
305 310 315 320

Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
325 330 335
Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr Gly Trp Asp Arg Tyr
340 345 350
Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly Ser Asn Leu Val Pro
355 360 365
Met Val Ala Thr Val
370

<210> 682
<211> 374
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 682
Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser
20 25 30
Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr
65 70 75 80
Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly
85 90 95
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
100 105 110
Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

115 120 125

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
130 135 140
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
145 150 155 160
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
165 170 175
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

180 185 190

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
195 200 205
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
210 215 220
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
225 230 235 240
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

245 250 255

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
260 265 270
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
275 280 285
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

290 295 300

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

325 330 335

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

340 345 350

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala Asn Leu Val

355 360 365

Pro Met Val Ala Thr Val

370

<210> 683

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 683

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350

Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415
Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
450 455 460
Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480
Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ala Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 684
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 684
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 685

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 685

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp

290 295 300

Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

355 360 365

Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys

385 390 395 400

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser

405 410 415

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser

420 425 430

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
450 455 460
Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser

465 470 475 480
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 686
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 686
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
290 295 300
Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

355 360 365

Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

385 390 395 400

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn

405 410 415

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

435 440 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

450 455 460

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

465 470 475 480

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp

485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 687

<211

> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 687

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140
Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205
Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320
Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
340 345 350
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
420 425 430

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val
435 440 445
Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
450 455 460
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg
465 470 475 480
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
485 490 495

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr
500 505 510
His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515 520 525
<210> 688

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 688

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 689
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 689
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val

65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160
Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175
Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190
Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220
Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp
290 295 300
Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp
355 360 365
Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

385 390 395 400

Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn

450 455 460

Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 690

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 690

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe

1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu

35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg

50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
260 265 270

Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val
275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr

290 295 300

Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly

305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe

325 330 335

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

340 345 350

Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp

370 375 380

Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

385 390 395 400

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile

405 410 415

Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys

420 425 430

Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp

435 440 445

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr

450 455 460

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala

485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly

500 505 510

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 691

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 691

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn
85 90 95

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu
165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp
180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu
195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly
210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala
225 230 235 240
Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Val Gln Leu Val
260 265 270
Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Leu
355 360 365
Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
370 375 380
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
405 410 415

Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
420 425 430
Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr
435 440 445
Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser

450 455 460

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

465 470 475 480

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala

485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala

500 505 510

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515

<210> 692

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 692

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Ala Pro Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu

145 150 155 160

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

165 170 175

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

180 185 190

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe

195 200 205

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn

210 215 220

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

225 230 235 240

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

245 250 255

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr

260 265 270

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

275 280 285

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

305 310 315 320

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

325 330 335

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

340 345 350

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

355 360 365

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
370 375 380
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser

385 390 395 400
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
405

<210> 693
<211> 409
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 693
Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15
Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala

20 25 30
Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
35 40 45
Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
50 55 60
Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

85 90 95
Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr
100 105 110
Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg
115 120 125
Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu
130 135 140

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

145 150 155 160

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

165 170 175

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

180 185 190

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

195 200 205

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

210 215 220

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

225 230 235 240

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

275 280 285

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

305 310 315 320

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

325 330 335

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

340 345 350

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

355 360 365

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

370 375 380

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

385 390 395 400

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

405

<210> 694

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 694

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp

1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val

50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

85 90 95

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

115 120 125

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 695

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 695

Met Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val
50 55 60

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

65 70 75 80

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365
Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400

Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430
Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460

Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495
Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 696

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 696

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 697
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 697
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415
Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445
Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
515 520

<210> 698

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 698

Met Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
1 5 10 15
Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
20 25 30
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

35 40 45

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val
50 55 60
Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
65 70 75 80
Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
85 90 95
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
115 120 125
Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
130 135 140
Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
165 170 175

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
180 185 190
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
195 200 205
Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
210 215 220
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala
245 250 255
Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
385 390 395 400
Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
405 410 415
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
420 425 430

Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
435 440 445
Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
450 455 460
Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val
465 470 475 480
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520
<210> 699

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 699

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 700

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 700

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 701
<211> 509
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 701
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
305 310 315 320
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
420 425 430
Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
465 470 475 480
Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
485 490 495
Thr Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

500 505

<210> 702

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 702

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525
<210> 703
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 703
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365
Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
405 410 415

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
420 425 430
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
435 440 445
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
450 455 460
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
465 470 475 480

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
485 490 495
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
515 520 525

<210> 704
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 704

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430
Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480
Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505

<210> 705

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 705

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
500 505
<210> 706
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 706
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140
Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270
Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335

Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 707
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 707

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 708

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 708

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 709

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 709

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser
100 105 110
Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175
Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495
Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 710

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 710

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220

Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val
305 310 315 320

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430

Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala
500 505 510

Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 711

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 711

Met Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys

130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly
165 170 175
Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr
210 215 220
Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala
245 250 255
Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp
260 265 270

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser
275 280 285
Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu
290 295 300
Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val
305 310 315 320
Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile
325 330 335

Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn
340 345 350
Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly
355 360 365
Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln
370 375 380

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser
385 390 395 400

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu
405 410 415
Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala
420 425 430
Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu
435 440 445
Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp
450 455 460

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His
465 470 475 480
Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn
485 490 495
Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala
500 505 510
Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520

<210> 712

<211> 530

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 712

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
1 5 10 15
Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30
Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
130 135 140
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
145 150 155 160
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser
245 250 255
Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val
260 265 270
Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr
275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln
290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser
305 310 315 320
Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu
325 330 335
Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr
340 345 350
Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala
355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser
370 375 380
Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg
385 390 395 400
Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp
405 410 415
Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala
420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445
Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser
450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495

Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp
515 520 525
Glu Leu

530

<210> 713

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 713

Met Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro

1 5 10 15

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn

20 25 30

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

145 150 155 160

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

165 170 175

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser

245 250 255

Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val

260 265 270

Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr

275 280 285

Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser

305 310 315 320

Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu

325 330 335

Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr

340 345 350

Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala

355 360 365

Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser

370 375 380

Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg

385 390 395 400

Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp

405 410 415

Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala

420 425 430

Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln
435 440 445
Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser

450 455 460
Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val
485 490 495
Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala
500 505 510
Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp

515 520 525
Glu Leu
530

<210> 714
<211> 531
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 714
Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15
Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys
130 135 140
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp
180 185 190
Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285

Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
305 310 315 320
Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu

325 330 335

Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

340 345 350

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe

355 360 365

Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

370 375 380

Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser

385 390 395 400

Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

405 410 415

Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg

420 425 430

Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg

450 455 460

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 715

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 715

Met Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His

20 25 30

Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln

85 90 95

Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

165 170 175

Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp

180 185 190

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270
Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
290 295 300
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly

305 310 315 320
Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu
325 330 335
Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
340 345 350
Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
355 360 365
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

370 375 380
Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
385 390 395 400
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
405 410 415
Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
420 425 430
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

435 440 445
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg
450 455 460
Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

465 470 475 480

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

485 490 495

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

500 505 510

Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys

515 520 525

Asp Glu Leu

530

<210> 716

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 716

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys

130 135 140

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu

145 150 155 160

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser

165 170 175

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu

180 185 190

Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn

195 200 205

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe

210 215 220

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

225 230 235 240

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser

245 250 255

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln

260 265 270

Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His

275 280 285

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe

290 295 300

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly

305 310 315 320

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr

325 330 335

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val

340 345 350

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser

355 360 365

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
370 375 380
Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395

<210> 717
<211> 399
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 717
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30
Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125
Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
145 150 155 160

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
165 170 175

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
180 185 190
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
195 200 205
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
225 230 235 240

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
245 250 255
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
260 265 270
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
275 280 285
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
290 295 300

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
305 310 315 320
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
325 330 335
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
340 345 350
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
355 360 365

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
370 375 380
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
385 390 395
<210> 718

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 718

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala His His Ser Glu Asp Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly
130 135 140

Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
145 150 155 160

Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
165 170 175

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
180 185 190

Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly

195 200 205

Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
210 215 220
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
225 230 235 240
Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
245 250 255
Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
260 265 270

Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
275 280 285
Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
290 295 300
Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
305 310 315 320
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
325 330 335

Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
340 345 350
Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
355 360 365
Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala
385 390 395 400

Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405

<210> 719
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 719

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro
115 120 125

Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
130 135 140

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe
145 150 155 160

Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala
165 170 175

Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu
180 185 190

Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg
195 200 205

Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val
210 215 220

Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn

225 230 235 240

Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr

245 250 255

Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg

260 265 270

Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu

275 280 285

Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr

290 295 300

Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu

305 310 315 320

Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp

325 330 335

Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu

340 345 350

Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly

355 360 365

Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala

370 375 380

Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser

385 390 395 400

Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu

405

<210> 720

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 720

Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
35 40 45

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160

Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175

Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu
195 200 205

Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn
210 215 220

Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240

Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His

245 250 255

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser
260 265 270
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335
Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400
Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 721
<211> 414
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 721
Met Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
35 40 45
Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
50 55 60
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
65 70 75 80

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110
Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
145 150 155 160
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
165 170 175
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
180 185 190
Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu
195 200 205

Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn
210 215 220
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
225 230 235 240
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
245 250 255
Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser

260 265 270

Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
275 280 285
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
290 295 300
Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
305 310 315 320
Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
325 330 335

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr
340 345 350
Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
355 360 365
Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
370 375 380
Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
385 390 395 400

Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
405 410

<210> 722
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 722
Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly
245 250 255
Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr
260 265 270
Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile

275 280 285

Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr
290 295 300
Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val
305 310 315 320
Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg
325 330 335
Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg
340 345 350

Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe
355 360 365
Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr
370 375 380
Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg
385 390 395 400
His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr
405 410 415

Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val
420 425 430
Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr
435 440 445
Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp
450 455 460
Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp
465 470 475 480

Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser
485 490 495
Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His
500 505 510
His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515

<210> 723

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 723

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser

130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn

275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe

305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn

325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val

340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val

355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr

370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 724

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 724

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445
Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510
His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520
<210> 725
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 725
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 726

<211> 522

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 726

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Gly Ser Thr Ser Gly Ser

115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Ile Val Leu

130 135 140

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr

145 150 155 160

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn
180 185 190
Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly
245 250 255
Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys
260 265 270
Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu
275 280 285
Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser
290 295 300

Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu
305 310 315 320
Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn
325 330 335
Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe
340 345 350
Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His
355 360 365

Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser
370 375 380
Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln
385 390 395 400
Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His
405 410 415

Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe
420 425 430

Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly
435 440 445

Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr
450 455 460

Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val
465 470 475 480

Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser
485 490 495

Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn
500 505 510

Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 727

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 727

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Arg Leu Glu Ile Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
515 520

<210> 728

<211> 531

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 728

Met Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr

225 230 235 240

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu
245 250 255
Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly
260 265 270
Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser
275 280 285
Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile
290 295 300

Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met
305 310 315 320
Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly
325 330 335
Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu
340 345 350
Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val
355 360 365

Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr
370 375 380
Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val
385 390 395 400
Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr
405 410 415
Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala
435 440 445
Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp
450 455 460
Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr
465 470 475 480

Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln
485 490 495

Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile
500 505 510
Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala
515 520 525
Val Ala Ala
530
<210> 729
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 729
Met Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro

1 5 10 15
Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
20 25 30
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
35 40 45
Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Ser Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp

225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Glu Phe

245 250 255

Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ile Leu Gly Phe

260 265 270

Val Phe Thr Leu Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr

275 280 285

Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly

290 295 300

Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile

305 310 315 320

Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile

325 330 335

Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg

340 345 350

Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe

355 360 365

Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala

370 375 380

Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala

385 390 395 400

Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr

405 410 415

Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser

420 425 430

Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu

435 440 445

Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu

450 455 460

Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu

465 470 475 480

Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp

485 490 495

Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu

500 505 510

Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val

515 520 525

Ala Ala

530

<210> 730

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 730

Met Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Leu Lys Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe
260 265 270

Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly
290 295 300
Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala
305 310 315 320
Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu
325 330 335
Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn
340 345 350

Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr
355 360 365
Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr
370 375 380
Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn
385 390 395 400
Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr
420 425 430
Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg
435 440 445
Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu
450 455 460
Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro
465 470 475 480

Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly
485 490 495
Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His
500 505 510
His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

515 520

<210> 731

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 731

Ala Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Arg Gln Arg Cys Ala Asp Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Gly Ser Trp Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Val Val Thr His Tyr Tyr

65 70 75 80

Gly Trp Asp Arg Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Gly

85 90 95

Ser Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala

100 105 110

Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu Phe Thr Leu Asp

115 120 125

Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser

130 135 140

Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu

145 150 155 160

Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Val

165 170 175

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile

180 185 190

Val Glu Arg Asn Asn Leu Ser Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn

195 200 205

Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly

210 215 220

Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln

225 230 235 240

Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser

245 250 255

Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser Gly Thr Ser Leu

260 265 270

Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala

275 280 285

Asp Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu

290 295 300

Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp

305 310 315 320

Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His

325 330 335

Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala

355 360 365

Ser Ala Val Ala Ala

370

<210> 732

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 732

```
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1               5                  10                  15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
            20                  25                  30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
    50                  55                  60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65                  70                  75                  80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
    130                 135                 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145                 150                 155                 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
    210                 215                 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225                 230                 235                 240
```

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350
Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400
Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415
Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430
Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460
Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480
Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu

515 520 525

Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro

530 535 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp

545 550 555 560

Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu

565 570 575

His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly

580 585 590

Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro

595 600 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala

610 615 620

Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg

625 630 635 640

Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly

645 650 655

Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala

660 665 670

Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala

675 680 685

Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp

690 695 700

Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr

705 710 715 720

Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser

725 730 735

Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
740 745 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
755 760 765

Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln
770 775 780

<210> 733

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 733

Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30

Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140

Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255
Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285

Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320
Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335
Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365
Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380
Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile

385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser

405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val

420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe

435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala

450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe

485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys

500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Cys Ile Thr Gly Asp Ala Leu

515 520 525

Val Ala Leu Pro Glu Gly Glu Ser Val Arg Ile Ala Asp Ile Val Pro

530 535 540

Gly Ala Arg Pro Asn Ser Asp Asn Ala Ile Asp Leu Lys Val Leu Asp

545 550 555 560

Arg His Gly Asn Pro Val Leu Ala Asp Arg Leu Phe His Ser Gly Glu

565 570 575

His Pro Val Tyr Thr Val Arg Thr Val Glu Gly Leu Arg Val Thr Gly

580 585 590

Thr Ala Asn His Pro Leu Leu Cys Leu Val Asp Val Ala Gly Val Pro

595 600 605

Thr Leu Leu Trp Lys Leu Ile Asp Glu Ile Lys Pro Gly Asp Tyr Ala

610 615 620

Val Ile Gln Arg Ser Ala Phe Ser Val Asp Cys Ala Gly Phe Ala Arg

625 630 635 640

Gly Lys Pro Glu Phe Ala Pro Thr Thr Tyr Thr Val Gly Val Pro Gly
645 650 655
Leu Val Arg Phe Leu Glu Ala His His Arg Asp Pro Asp Ala Gln Ala
660 665 670

Ile Ala Asp Glu Leu Thr Asp Gly Arg Phe Tyr Tyr Ala Lys Val Ala
675 680 685
Ser Val Thr Asp Ala Gly Val Gln Pro Val Tyr Ser Leu Arg Val Asp
690 695 700
Thr Ala Asp His Ala Phe Ile Thr Asn Gly Phe Val Ser His Ala Thr
705 710 715 720
Gly Leu Thr Gly Leu Asn Ser Gly Leu Thr Thr Asn Pro Gly Val Ser
725 730 735

Ala Trp Gln Val Asn Thr Ala Tyr Thr Ala Gly Gln Leu Val Thr Tyr
740 745 750
Asn Gly Lys Thr Tyr Lys Cys Leu Gln Pro His Thr Ser Leu Ala Gly
755 760 765
Trp Glu Pro Ser Asn Val Pro Ala Leu Trp Gln Leu Gln
770 775 780

<210> 734
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 734
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
65 70 75 80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser
130 135 140
Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Lys Glu
260 265 270
Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn
275 280 285
Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn
325 330 335

Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val
340 345 350

Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser His Val
355 360 365

Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser Ser Tyr
370 375 380

Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile
385 390 395 400

Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser His Ser
405 410 415

Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg Phe Val
420 425 430

Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe
435 440 445

Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala
450 455 460

Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu
465 470 475 480

Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe
485 490 495

Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys
500 505 510

His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Lys Asp Glu Leu
515 520 525

<210> 735

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 735

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu
275 280 285

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly
290 295 300
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly
305 310 315 320
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
325 330 335
Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
340 345 350

Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
355 360 365
Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr
370 375 380
Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
405 410 415

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
420 425 430
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
435 440 445
Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

450 455 460

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

485 490 495

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

500 505 510

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

515 520

<210> 736

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 736

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe
275 280 285
Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu
290 295 300
Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile
340 345 350
Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val
385 390 395 400
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu
405 410 415
Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val
420 425 430
His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg
450 455 460
Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
465 470 475 480
Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr
485 490 495
Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
500 505 510

Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 737
<211> 517
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 737
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly

260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe

275 280 285

Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu

290 295 300

Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala

305 310 315 320

Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro

325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile

340 345 350

Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

355 360 365

Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

370 375 380

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Lys Val

385 390 395 400

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln Arg Leu

405 410 415

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val

420 425 430

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

435 440 445

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg

450 455 460

Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

465 470 475 480

Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr

485 490 495

Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

500 505 510

Val Thr Val Ser Ser

515

<210> 738

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 738

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
290 295 300
Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
325 330 335

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
355 360 365
Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
420 425 430
Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly

500 505 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 739

<211> 521

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 739

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
275 280 285
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
290 295 300

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
325 330 335
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
340 345 350

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
355 360 365

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
370 375 380
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
385 390 395 400
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
420 425 430

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445
Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
450 455 460
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 740
<211> 525
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 740
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300
Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430
Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe

500 505 510

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

515 520 525

<210> 741

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 741

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile
275 280 285
Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys
290 295 300

Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln
305 310 315 320
Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu
325 330 335
Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala
340 345 350
Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400
Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
405 410 415

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
420 425 430

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
435 440 445
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
450 455 460
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
500 505 510
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
515 520 525
<210> 742
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 742
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300
Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365
Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415
Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480
Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495
Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 743
<211> 527
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 743

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
290 295 300

Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln
305 310 315 320

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
340 345 350

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
355 360 365

Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
385 390 395 400

Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser
405 410 415

Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
420 425 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro
435 440 445

Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu
450 455 460

Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp
465 470 475 480

Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp
485 490 495

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala
500 505 510
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 744
<211> 394
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 744

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300
Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 745

<211> 395

<212>
PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 745

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
290 295 300

Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr
325 330 335
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
340 345 350
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
370 375 380
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395
<210> 746
<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 746

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Ala His His Ser
245 250 255
Glu Asp Pro Ser Ser Lys Ala Pro Lys Ala Pro Gly Ile Leu Gly Phe
260 265 270

Val Phe Thr Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285
Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr
290 295 300
Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
305 310 315 320
Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
325 330 335

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
340 345 350
Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 747
<211> 508
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 747

```
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1               5                  10                  15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
            20                  25                  30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
        35                  40                  45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
    50                  55                  60
Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65                  70                  75                  80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
                85                  90                  95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
            100                 105                 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
        115                 120                 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
    130                 135                 140
Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145                 150                 155                 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
                165                 170                 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
    210                 215                 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
```

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300

Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350
Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365

Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380
Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400
Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445
Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460
Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 748

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 748

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270
Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300
Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350

Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365
Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380
Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505

<210> 749

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 749

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160
Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly
260 265 270

Phe Val Phe Thr Leu Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
275 280 285
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu
290 295 300
Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp
325 330 335

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
340 345 350
Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
355 360 365
Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
370 375 380
Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
385 390 395 400

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
405 410 415
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
420 425 430
Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn
435 440 445
Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
450 455 460

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
465 470 475 480
Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr
485 490 495
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Asn Leu Val Pro
500 505 510
Met Val Ala Thr Val
515

<210> 750

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 750
Lys Asp Glu Leu
1
<210> 751
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 751
His Asp Glu Phe
1
<210> 752
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 752

His Asp Glu Leu
1
<210> 753
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 753
Arg Asp Glu Phe

1

<210> 754

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 754

Arg Asp Glu Leu

1

<210> 755

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 755

Trp Asp Glu Leu

1

<210> 756

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 756

Tyr Asp Glu Leu

1

<210> 757

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 757

His Glu Glu Phe

1

<210> 758

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 758

His Glu Glu Leu

1

<210> 759

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 759

Lys Glu Glu Leu

1

<210> 760

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 760

Arg Glu Glu Leu

1

<210> 761

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 761

Lys Ala Glu Leu

1

<210> 762

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 762

Lys Cys Glu Leu

1

<210> 763

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 763

Lys Phe Glu Leu

1

<210> 764

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 764

Lys Gly Glu Leu

1

<210> 765

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 765

Lys His Glu Leu

1

<210> 766

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 766

Lys Leu Glu Leu

1

<210> 767

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 767

Lys Asn Glu Leu

1

<210> 768

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 768

Lys Gln Glu Leu

1

<210> 769

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 769

Lys Arg Glu Leu

1

<210> 770

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 770

Lys Ser Glu Leu

1

<210> 771

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 771

Lys Val Glu Leu

1

<210> 772

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 772

Lys Trp Glu Leu

1

<210> 773

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 773

Lys Tyr Glu Leu

1

<210> 774

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 774

Lys Glu Asp Leu

1

<210> 775

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 775

Lys Ile Glu Leu

1

<210> 776

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 776

Asp Lys Glu Leu

1

<210> 777

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 777
Phe Asp Glu Leu
1
<210> 778
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 778
Lys Asp Glu Phe
1
<210> 779
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 779
Lys Lys Glu Leu
1
<210> 780
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 780

His Ala Asp Leu

1

<210> 781

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 781

His Ala Glu Leu

1

<210> 782

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 782

His Ile Glu Leu

1

<210> 783

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 783

His Asn Glu Leu

1

<210> 784

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 784

His Thr Glu Leu

1

<210> 785

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 785

Lys Thr Glu Leu

1

<210> 786

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 786

His Val Glu Leu

1

<210> 787

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 787

Asn Asp Glu Leu

1

<210> 788

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 788

Gln Asp Glu Leu

1

<210> 789

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 789

Arg Glu Asp Leu

1

<210> 790

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 790

Arg Asn Glu Leu

1

<210> 791

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 791

Arg Thr Asp Leu

1

<210> 792

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 792

Arg Thr Glu Leu

1

<210> 793

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 793

Ser Asp Glu Leu

1

<210> 794

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 794

Thr Asp Glu Leu

1

<210> 795

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 795

Ser Lys Glu Leu

1

<210> 796

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 796

Ser Thr Glu Leu

1

<210> 797

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 797

Glu Asp Glu Leu

1

<210> 798

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 798

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 799

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 799

Gly Gly Gly Gly Cys

1 5

<210> 800

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 800

Ser Gly Gly Gly Gly Cys

1 5

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 28

【변경전】

환자의 암, 종양, 또는 성장 이상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 세포-표적화 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

【변경후】

환자의 암, 종양, 또는 성장 이상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제2항 내지 제16항 중 어느 하나의 세포-표적화 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.