



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0036618
(43) 공개일자 2011년04월07일

(51) Int. Cl.

A61K 39/12 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7003562

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월16일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/050903

(87) 국제공개번호 WO 2010/009346

국제공개일자 2010년01월21일

(30) 우선권주장

61/081,234 2008년07월16일 미국(US)

(71) 출원인

베일러 리서치 인스티튜트

미국 텍사스주 75204 달拉斯 스위트 125 라이브
오크 스트리트 3434

(72) 별명자

방쉐로 자끄 에프.

미국 텍사스주 75230 달拉斯 노스헤이븐 로드
6730

주라우스키 제라드

미국 텍사스주 76065 미들로디언 조단 레인 7620
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

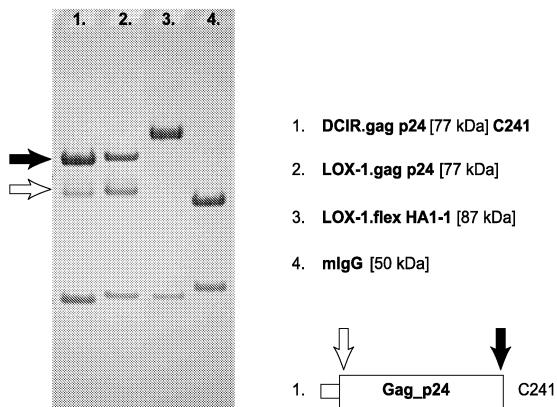
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 극대화된 Gag 및 Nef를 수지상 세포에 표적화시킴을 기본으로 하는 HIV 백신

(57) 요약

본 발명은 가공된 Gag 항원이 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편(여기서, Gag 항원은 하나 이상의 단백질분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다) 또는 가공된 Nef 항원이 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편(여기서, Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)을 포함하여, Gag p17, Gag p24, Nef 및/또는 사이클린 D1에 대한 HIV-특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있는 백신을 제조하고 사용하기 위한 조성물 및 방법을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

플라마르 안-로르

미국 텍사스주 75206 달拉斯 사우스웨스턴 블러바
드 #3914 8650

콥 아만다

미국 텍사스주 75223 달拉斯 이스트 그랜드 애비뉴
#102 7150

미드 홀리

미국 텍사스주 75025 플라노 콤프턴 드라이브 2316

몬테스 모니카

미국 텍사스주 75204 달拉斯 브라이언 스트리트
#2313 3005

특허청구의 범위

청구항 1

항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 방법으로서,

가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, 수지상 세포(DC)-특이적 항체 또는 이의 단편을 분리 정제하고;

상기 항체-항원 복합체가 가공되고 T 세포 인지를 위해 제공되는 조건하에 상기 항원 제공 세포를 접촉시킴을 포함하는, 항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항원 제공 세포가 수지상 세포를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 코헤린(Coherin)/도케린(Dockerin) 쌍의 하나의 반쪽에 결합되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 코헤린/도케린 쌍의 하나의 반쪽에 결합되고 상기 가공된 Gag 항원이 상기 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고, 당해 유연성 링커는 상기 항체와 상기 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 추가로 포함하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택되는 방법.

청구항 13

항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 방법으로서,

가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 분리 정제하고;

상기 항체-항원 복합체가 가공되고 T 세포 인지를 위해 제공되는 조건하에 상기 항원 제공 세포를 접촉시킴을 포함하는, 항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 항원 제공 세포가 수지상 세포를 포함하는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 코헤린/도케린 쌍의 하나의 반쪽에 결합되고 상기 가공된 Nef 항원이 상기 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성하는 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고, 당해 유연성 링커는 상기 항체와 상기 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택되는 방법.

청구항 23

가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하는 백신.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고, 당해 유연성 링커는 상기 항체와 상기 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 백신.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 28

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 추가로 포함하는 백신.

청구항 29

제23항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 백신.

청구항 30

제23항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 백신.

청구항 31

제23항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택되는 백신.

청구항 32

가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화

를 포함한다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하는 백신.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고, 당해 유연성 링커는 상기 항체와 상기 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 백신.

청구항 36

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 37

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 추가로 포함하는 백신.

청구항 38

제32항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 백신.

청구항 39

제32항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 백신.

청구항 40

제32항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택되는 백신.

청구항 41

가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및

가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하고,

Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV-특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있는 백신.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 Gag 및 Nef 항원이 융합 단백질을 포함하는 백신.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 Gag 및 Nef 항원이 하나 이상의 유연성 링커에 의해 분리된 융합 단백질을 포함하는 백

신.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 또는 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 Gag 항원 사이에 추가로 포함하는 백신.

청구항 46

제41항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 백신.

청구항 47

제41항에 있어서, 상기 백신이 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 백신.

청구항 48

가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및

상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편에 부착되거나 상기 가공된 Gag 항원에 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)을 포함하고,

Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV-특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있는 백신.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편, Gag 및 Nef 항원이 융합 단백질을 포함하는 백신.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 Gag 및 Nef 항원이 하나 이상의 유연성 링커에 의해 분리된 융합 단백질을 포함하는 백신.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 단백질이 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택되는 백신.

청구항 52

수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법으로서,

환자 수지상 세포를 분리하고;

가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된, DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및

상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편에 부착되거나 상기 가공된 Gag 항원에 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)

을 포함하는 활성화량의 백신(여기서, 상기 백신은 Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV-특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있다)에 상기 수지상 세포를 노출시키고;

상기 항원-로딩된 활성화된 수지상 세포를 상기 환자에게 재도입함
을 포함하는, 수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법.

청구항 53

사이클린 D1을 포함하는 가공된 항원 또는 단편(여기서, 상기 사이클린 D1 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 사이클린 D1 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하는 백신.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하는 백신.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 사이클린 D1 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고, 당해 유연성 링커는 상기 항체와 상기 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 백신.

청구항 57

제53항에 있어서, 상기 항체-항원 복합체가, 상기 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 상기 사이클린 D1 항원 사이에 추가로 포함하는 백신.

청구항 58

제53항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 사람화된 백신.

청구항 59

제53항에 있어서, 상기 DC-특이적 항체 또는 이의 단편이 코헤린/도케린 쌍의 하나의 반쪽에 결합되고 상기 가공된 사이클린 D1 항원이 상기 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성하는 백신.

청구항 60

수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법으로서,

환자 수지상 세포를 분리하고;

사이클린 D1을 포함하는 가공된 항원 또는 이의 단편(들)(여기서, 상기 사이클린 D1 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편

을 포함하는 활성화량의 백신에 상기 수지상 세포를 노출시키고;

상기 항원-로딩된 활성화된 수지상 세포를 상기 환자에게 재도입함

을 포함하는, 수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법.

청구항 61

서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된 폴리펩타이드를 암호화하는 분리 정제된 핵산.

청구항 62

서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된 분리 정제된 폴리펩타이드.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로, 바이러스 단백질을 수지상 세포에 표적화시키는 제제의 분야에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명의 범위를 제한함 없이, 본 발명의 배경을 항원 제공과 연계하여 기재한다.

[0003] 수지상 세포는 가용성 및 세포 상호간 시그널을 제공함에 이어서 병원체를 인지함에 의해 선천성 및 후천성 면역의 접속을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 이러한 DC(수지상 세포)의 기능은 대부분 특수화된 표면 수용체, 즉 가장 명백하게 톤(to11)형 수용체(TLR) 및 C형 렉틴 또는 렉틴형 수용체(LLR)에 의해 대표되는 "페턴 인지 수용체"(PRR)의 발현에 의존한다.

[0004] 현재 전형적인 예로서, TLR의 주요 역할은 면역 반응을 개시하기 위해 인터류킨 12(IL-12) 및 다른 염증 사이토킨을 생성하도록 DC를 변화시키는 것이다. C-형 LLR은 대식세포 및 DC의 강력한 항원 포획 및 취득 기작의 구성 요소로서 작용한다. 그러나 TLR과 비교하여, LLR은 세포 이동 및 세포간 상호작용을 포함하는 보다 광범위한 범위의 생물학적 기능들을 가질 수도 있다. 이러한 LLR의 다중 기능은 TLR과는 다르게 LLR이 자가 및 비자가를 인지할 수 있다는 사실 때문일 수 있다. 그러나, 면역 세포에서 발현되는 다수의 중복된 LLR을 포함하는 LLR의 복잡성이 개별 LLR의 세부적인 기능을 이해하는데 주요 장애중 하나였다. 또한, 당해 대부분의 수용체에 대한 천연 리간드는 미확인된 채로 남아있다. 그럼에도 불구하고 최근 연구로부터의 증거는 LLR이 TLR과 협력하여 미생물 감염 동안에 면역 세포의 활성화에 기여할 수 있음을 시사한다.

발명의 내용

[0005] 하나의 양태에서, 본 발명은 가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 분리 정제하고; 항체-항원 복합체가 가공되고 T 세포 인지를 위해 제공되는 조건하에 항원 제공 세포를 접촉시킴에 의해, 항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 조성물 및 방법을 포함한다. 하나의 측면에서, 항원 제공 세포는 수지상 세포를 포함한다. 또 다른 측면에서 DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 코헤린(Coherin)/도케린(Dockerin) 쌍의 반쪽에 결합되거나 DC 특이적 항체 또는 이의 단편은 코헤린/도케린 쌍의 반쪽에 결합하고 가공된 Gag 항원은 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하거나 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고 당해 유연성 링커는 항체와 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 4 및 6으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 추가로 포함한다.

[0006] 본 발명의 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 하나의 특정 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 복합체의 정제 또는 동정을 위해 사용되는 서열 태그를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택된다.

[0007] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명은 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증

가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)이 항원-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 분리 정제하고; 항체-항원 복합체가 가공되고 T 세포 인지를 위해 제공되는 조건하에 항원 제공 세포를 접촉시킴에 의해, 항원 제공 세포에 의한 항원 제공의 효과를 증가시키기 위한 조성물 및 방법을 포함한다. 하나의 측면에서, 항원 제공 세포는 수지상 세포를 포함한다. 또 다른 측면에서 DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 코헤린(Coherin)/도케린(Dockerin) 쌍의 반쪽에 결합되거나 DC 특이적 항체 또는 이의 단편은 코헤린/도케린 쌍의 반쪽에 결합하고 가공된 Nef 항원은 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함하거나 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고 당해 유연성 링커는 항체와 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 4 및 6으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 11, 12, 13, 14, 15, 16 및 17을 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 복합체의 정제 또는 동정을 위해 사용되는 서열 태그를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택된다.

[0008]

본 발명의 또 다른 양태는 가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신이다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고 당해 유연성 링커는 항체와 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 4 및 6으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 하나의 특정 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 복합체의 정제를 위해 사용되는 서열 태그를 추가로 포함한다. 당업자는 항체-항원 복합체가 DC-특이적 항체 또는 단편과 항원 사이에 공유 결합 또는 비공유 결합에 의해 형성되거나 아미노 또는 카복시 말단의 부분중 하나에서 융합 단백질 형태로 또는 컨택타머(contactamer) 또는 상기 부분 중 하나 이상으로서 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택된다.

[0009]

본 발명의 또 다른 양태는 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신이다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고 당해 유연성 링커는 항체와 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 또 다른 측면에서,

항체-항원 복합체는 서열번호 4 및 6으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Nef 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 특정 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 또 다른 특정 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 복합체의 정제를 위해 사용되는 서열 태그를 추가로 포함한다. 당업자는 항체-항원 복합체가 DC-특이적 항체 또는 단편과 항원 사이에 공유 결합 또는 비공유 결합에 의해 형성되거나 아미노 또는 카복시 말단 부분중 하나에서 융합 단백질 형태로 또는 컨택타머(contactamer) 또는 상기 부분 중 하나 이상으로서 형성될 수 있다. 또 다른 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1, 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택된다.

[0010]

본 발명의 또 다른 양태는 가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신이고, 이때 상기 백신은 Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV 특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있다. 하나의 측면에서, Gag 및 Nef 항원은 융합 단백질을 포함한다. 또 다른 측면에서, Gag 및 Nef 항원은 하나 이상의 유연성 링커에 의해 분리된 융합 단백질을 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 서열번호 4 및 6으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 또는 Nef 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 Gag 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 하나의 특정 측면에서, 백신은 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 복합체의 정제를 위해 사용되는 서열 태그를 추가로 포함한다.

[0011]

본 발명의 또 다른 양태는 가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및 DC-특이적 항체 또는 이의 단편에 부착되거나 가공된 Gag 항원에 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)을 포함하는 백신이고, 이때 상기 백신은 Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV 특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편, Gag 및 Nef 항원은 융합 단백질을 포함한다. 또 다른 측면에서, Gag 및 Nef 항원은 하나 이상의 유연성 링커에 의해 분리된 융합 단백질을 포함한다.

[0012]

본 발명의 또 다른 양태는 환자 수지상 세포를 분리하고; 가공된 Gag 항원(여기서, 상기 Gag 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편; 및 DC-특이적 항체 또는 이의 단편에 부착되거나 가공된 Gag 항원에 부착되어 항체-항원 복합체를 형성하는 가공된 Nef 항원(여기서, 상기 Nef 항원은 DC-특이적 항체 또는 이의 단편 또는 항체-항원 복합체 분비를 증가시키는 하나 이상의 코돈 용법 최적화를 포함한다)을 포함하는 활성화량의 백신(여기서, 백신은 Gag p17, Gag p24 및 Nef에 대해 HIV 특이적 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있다)에 수지상 세포를 노출시키고; 항원 로딩된 활성화된 수지상 세포를 환자에게 재도입함에 의해 수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법을 포함한다.

[0013]

본 발명의 또 다른 양태는 사이클린 D1을 포함하는 가공된 항원 또는 단편(여기서, 상기 사이클린 D1 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 백신을 포함한다. 하나의 측면에서, 항체-항원 복합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 사이클린 D1 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복합체는 하나 이상의 새로운 글리코실화 부위를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 항체-항원 복

합체는 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 사이클린 D1 항원 사이에 유연성 링커를 추가로 포함하고 당해 유연성 링커는 항체와 항원간의 증가된 유연성, 상기 링커에서의 감소된 단백질 분해 및 증가된 분비를 제공하는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 예를 들어, 항체-항원 복합체는 셀룰로스 분해 유기체로부터 유래된 링커 서열로부터 선택된 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함하는 유연성 링커를 DC-특이적 항체 또는 이의 단편과 사이클린 D1 항원 사이에 추가로 포함한다. 하나의 측면에서, DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 사람화된다. 또 다른 측면에서 DC-특이적 항체 또는 이의 단편은 코헤린/도케린 쌍의 반쪽에 결합하고 가공된 사이클린 D1 항원은 코헤린/도케린 쌍의 상보적인 반쪽에 결합하여 복합체를 형성한다. 본 발명은 또한 환자 수지상 세포를 분리하고; 사이클린 D1을 포함하는 가공된 항원 또는 이의 단편(들)(여기서, 상기 사이클린 D1 항원은 하나 이상의 단백질 분해 부위가 제거됨에 의해 또는 글리코실화 부위가 도입됨에 의해 또는 발현을 개선시키는 하나 이상의 코돈을 선택하여 발현을 개선시킴에 의해 단백질 분해에 덜 민감하다)이 항체-항원 복합체를 형성하기 위해 부착된 DC-특이적 항체 또는 이의 단편을 포함하는 활성화량의 백신에 수지상 세포를 노출시키고; 항원 로딩된 활성화된 수지상 세포를 환자에게 재도입함에 의해 수지상 세포의 효과를 증가시키기 위한 방법을 포함한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된 폴리펩타이드를 암호화하는 분리되고 정제된 핵산을 포함한다. 본 발명의 또 다른 양태는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 또는 32로부터 선택된 분리되고 정제된 폴리펩타이드를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 본 발명의 특징 및 이점을 보다 완전하게 이해하기 위해 다음과 같이 첨부된 도면을 참조로 하여 본원 발명을 보다 상세하게 설명한다:

도 1은 작제물의 다이어그램 및 예상된 분자량과 함께 H체 - gag p24 융합체를 암호화하는 발현 벡터로 일시적으로 형질감염된 CHO-S 또는 293F 세포로부터 수득된 단백질 A 친화성 크로마토그래피 정제된 gag p24-항체 융합 단백질의 쿠마시 블루 염색된 환원된 SDS PAGE 분석을 보여준다.

도 2는 작제물의 다이어그램 및 예상된 글리코실화 부위 및 분자량과 함께, 셀룰로좀 앵커 스캐폴딘 (scaffoldin) B 전구체[박테로이드 셀룰로솔벤스(Bacteroides cellulosolvens)]로부터 유래된 H체 - gag p24 링커와 H체 - gag p24 융합체를 암호화하는 발현 벡터 및 상응하는 경[L]체 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 CHO-S 또는 293F 세포로부터 수득된 단백질 A 친화성 크로마토그래피 정제된 gag p24 항체 융합 단백질의 쿠마시 블루 염색된 환원된 SDS PAGE 분석을 보여준다.

도 3a 내지 3c는 cipA에 대한 구조적 도메인의 개요를 보여준다.

도 4a 내지 4c는 셀룰로좀 앵커 스캐폴딘 B 전구체[박테로이드 셀룰로솔벤스]에 대한 구조적 도메인의 개요를 보여준다.

도 5는 작제물의 다이어그램 및 예상된 분자량과 함께, C535-암호화된 H체에 대해 예상된 대략적인 위치를 갖는 젤을 보여준다.

도 6은 작제물의 다이어그램 및 예상된 글리코실화 부위 및 분자량과 함께, 적당한 L체 발현 플라스미드로 동시에 형질감염된 [mAnt1-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-var1-Viral gag-p40-var1-6xHis] C601의 부분적으로 정제된 발현 생성물의 젤을 보여준다.

도 7은 작제물의 다이어그램 및 예상된 글리코실화 부위 및 분자량과 함께, 동일한 적당한 L체 발현 작제물로 293F 세포에 일시적으로 동시에 형질감염된 다양한 H체-항원 작제물을 보여준다.

도 8은 CD40에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있는 항-CD40 항체의 서브세트를 검출하기 위한 스크린으로부터의 그레프이다.

도 9는 10 ug/ml 내지 항-CD4012E12-hIgG4 도케린-코헤신 Flu M1 접합체 부재의 용량 범위에 의해 유발된 바와 같은 CD8+ 염색[수평축] 대 Flu M1-4량체 염색[수직축]의 FACS 분석을 보여준다.

도 10은 10 ug/ml 내지 대조군 hIgG4 도케린 - 코헤신 Flu M1 접합체 부재의 용량 범위에 의해 유발된 바와 같은 CD8+ 염색[수평축] 대 Flu M1-4량체 염색[수직축]의 FACS 분석을 보여준다.

도 11은 PBMC 배양에서 항원 특이적 T 세포의 증식을 유발하는 항-DC 수용체 - 항원 표적화 분자(TM)의 시험관

내 효능을 분석하기 위해 사용되는 프로토콜을 도시한다.

도 12는 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신을 사용하여 DC[PBMC내]를 표적화하는 효과를 보여준다.

도 13은 백신이 모든 gag p24 웨타이드 클러스터에 대한 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여준다.

도 14는 FACS 데이터이고 수직축은 IFN γ -생산 세포의 %를 보여준다[상부 패널]. 하부 패널은 PBMC 배양내에서 CD8+ T 세포에 대한 유사한 데이터를 보여주고 이러한 데이터는 또한 gag p17 서열을 포함하는 모든 웨타이드 클러스터가 비-웨타이드성 대조군보다 상당히 크게 IFN γ -생산 T 세포의 생성을 유발함을 보여준다.

도 15는 그래프 형태의 데이터로서 백신이 HIV nef 웨타이드 클러스터 대부분에 대해 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여주고, 심지어 시험된 최저 백신 용량에서도 IFN γ -생성 CD4+ T 세포의 %는 세포가 웨타이드로 처리되지 않은 경우보다 훨씬 크다.

도 16은 백신이 HIV nef 웨타이드 클러스터 대부분에 대해 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여주는 FACS 데이터이고, 심지어 시험된 최저 백신 용량에서도 IFN γ -생성 CD4+ T 세포의 %는 세포가 웨타이드로 처리되지 않은 경우보다 훨씬 크다.

도 17은 그래프 형태의 데이터를 보여주고 수직축은 IFN γ -생성 세포의 %를 보여준다[상부 패널]. 하부 패널은 PBMC 배양내 CD8+ T 세포에 대한 유사 데이터를 보여주고 당해 데이터는 또한 nef 서열을 포함하는 모든 웨타이드 클러스터가 비-웨타이드 대조군보다 크게 IFN γ -생성 T 세포의 생산을 유도함을 보여준다.

도 18은 광범위한 일련의 PSA 에피토프에 상응하는, 순수 T 세포 집단 PSA 특이적 CD4+ T 세포로부터의 증식을 유발하는 PSA[전립선-특이적 항원]에 연결된 항-CD40-12E12로 구성된 백신의 능력을 시험하기 위한 프로토콜의 개요를 보여준다.

도 19는 많은 PSA 웨타이드가 강력한 IFN γ -생성 반응을 유발함을 보여주고 이는 항-CD4012E12 및 유사 항CD40 제제가 항원을 DC로 효과적으로 전달하여 항원의 다중 에피토프에 대한 면역 반응의 프라이밍을 유도할 수 있음을 나타낸다.

도 20은 DC에 표적화된 항-CD40-PSA를 사용하여 표적화된 DC가 PSA-특이적 CD8+ T 세포 반응을 유도함을 보여준다. IFNDC는 PSA를 갖는 1 μ g mAb 융합 단백질로 표적화된다. 정제된 자가 CD8+ T 세포는 10일 동안 동시에 배양하였다. 세포는 항-CD8 및 PSA (KLQCVDLHV)-4량체로 염색시켰다. 세포는 HLA-A*0201 양성 건강한 공여자로부터 기원한 것이다. 당해 결과는 항-CD40이 PSA를 DC로 효과적으로 전달하고 이어서 PSA-특이적 CD8+ T 세포의 증식을 유발함을 입증한다.

도 21은 DC에 의한 표적화된 획득 및 이들의 세포 표면상에 항원 에피토프의 제공으로부터 비롯되는 항원-특이적 T 세포의 증식을 지시하는 능력에 대해, 항-DC 수용체 표적화 백신을 시험하기 위한 DC 표적화 프로토콜을 보여준다.

도 22 [상부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능 비교를 보여준다.

도 22 [하부 패널]는 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능 비교를 보여준다.

도 23 [상부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph010]의 효능 비교를 보여준다.

도 23 [하부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능 비교를 보여준다.

도 24는 항-DC 수용체-도케린 제조합 항체와 코헤신-사이클린 D1 융합 단백질의 상호작용 분석을 보여주는 절이다.

도 25는 사이클린 D1 기원의 중첩 웨타이드에 대한 개요를 보여준다.

도 26은 사이클린 D1-특이적 CD4+ T 세포의 시험관내 증식을 유발하는 항-CD40-사이클린 D1 복합체의 능력을 시험하기 위한 연구 디자인(좌측) 및 이에 의해 수득된 FACS 결과(우측)의 개요를 보여준다.

도 27은 상이한 정상적인 공여자와 함께 도 26에 상세히 기재된 것과 유사한 FACS 분석이고 이 경우에 항-CD40-사이클린 D1 복합체는 사이클린 D1 웨타이드 P4, P43, 및 P70에 특이적인 IFNg 양성 증식 CD4+ T 세포의 증식을 유발하였다.

도 28은 CD8+ T 세포가 사용되는 것을 제외하고는 도 26에 나타낸 것과 유사한 개요(좌측) 및 분석(우측)을 보여준다.

도 29는 도 28과 동일한 공여자 기원의 유사 데이터이지만 웨타이드 폴(pool) 기원의 개별 웨타이드로 분석된 데이터를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016]

본 발명의 다양한 구체예의 제조 및 사용은 이하에 상세하게 논의되지만, 본 발명은 다양한 특정 상황에서 구현될 수 있는 다수의 적용가능한 발명의 개념을 제공한다는 것은 이해하고 있어야 한다. 본원 명세서에서 논의되는 구체예는 단지 본 발명을 제조 및 사용하기 위한 특정 방식을 예시하는 것일 뿐이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0017]

본 발명의 이해를 촉진하기 위해, 다수 용어들의 정의는 다음과 같다. 본원 명세서에 정의된 용어들은 본 발명이 관련된 분야의 당업자라면 일반적으로 이해하고 있는 의미를 갖는 것이다. 단수적 표현은 단일 실체만을 언급하려는 것이 아니며, 예증을 위해 사용될 수 있는 특정 예의 일반적인 클래스를 포함하는 것이다. 본 발명의 용어들은 본 발명의 구체예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 청구의 범위에 개략된 것을 제외하고는, 그 용어들의 사용이 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0018]

수지상 세포(DC)는 항원 특이적 면역성을 조절하는데 주요 역할을 하는 항원 제공 세포이다[문헌참조: (Mellman and Steinman 2001), (Banchereau, Briere et al. 2000), (Cella, Sallusto et al. 1997)]. DC는 항원들을 포획하여 이들을 웨타이드로 가공하고 이들을 T 세포에 제공한다. 따라서, 항원을 직접적으로 DC로 전달하는 것이 백신을 개선시키기 위한 관심 분야이다. 하나의 당해 예는 환자에게 재투여되는 자가 DC의 생체외 항원 로딩을 사용한 DC 계열 백신의 개발이다[참조: (Banchereau, Schuler-Thurner et al. 2001), (Steinman and Dhodapkar 2001)]. 백신 효능을 개선시키기 위한 또는 다른 전략은 내재화 DC 특이적 수용체에 대한 항체에 접합된 항원의 DC로의 표적화이다. 백신 접종을 위해 DC를 표적화하는 잠재력은 주요 마우스 연구에 의해 밝혀진다. 생체내에서, 난알부민(OVA)에 커플링된 항-LOX-1 mAb를 사용한 표적화는 MHC 클래스 I 경로에 대한 외인성 항원 교차 제공을 통해 보호성 CD8+ T 세포 반응을 유도하였다 (문헌참조: Delneste, Magistrelli et al. 2002). 또한, CD40L 성숙화 자극과 함께 항-DEC205 mAb로 접합된 OVA는 생체내에서 DC에 의한 MHC 클래스 I-제한된 제공을 증진시키고 이펙터 기억 CD8+ T 세포의 지속적인 형성을 유도하였다(문헌참조: Bonifaz, Bonnyay et al. 2004). 이를 연구 둘다는 급격한 용량-절약(즉, 매우 낮은 항원 용량에서 강한 면역 반응)을 보여주었고 통상적으로 OVA 면역화의 다른 유형에 나타나는 것보다 광범위한 반응을 시사하였다. DEC205를 통한 DC로의 HIV gag 항원의 표적화를 사용한 최근 연구는 이를 개념을 임상적으로 관련된 항원으로 확장시켰고 DC로의 항원 표적화가 단일 백신 접종기원의 급격한 용량 절약 보호 반응 및 CD8 및 CD4 구획 둘다에서 항원 특이적 T 세포의 증식을 확인시켜 주었다(문헌참조: Trumppheller, Finke et al. 2006).

[0019]

본 발명은 조절된 다중변화가능한 방식으로 하나의 단일 1차 재조합 mAb로의 다중 항원 또는 단백질(1차 mAb로부터 독립적으로 가공되고, 발현되고 정제된)의 복합체화를 제공한다. 현재, 하나의 1차 mAb로의 상이한 단백질(각각 스트렙타비딘으로 별도로 연결되어 가공된)의 첨가를 제공하는 부위 특이적 비오티닐화 부위를 가공하는 방법이 있다. 그러나, 본 발명은 별도로 가공된 단백질의 고정된 등물 비율 및 위치에서 다중 조합의 1차 mAb로의 부가를 제공한다.

[0020]

본원 명세서에 사용된 용어 "항체 또는 이의 단편"은 표적 특이적 항체를 제공하도록 가공된 재조합 항체 시스템을 기재하기 위해 사용된다. 모노클로날 항체는 표준 하이브리도마 기술, 재조합 항체 디스플레이 및 사람화된 모노클로날 항체 등을 사용하여 제조하였다. 항체는 예를 들어, 수지상 세포(DC)로의 다중 항원 및/또는 항원 및 활성화 사이토kin을 표적화(내재화 수용체, 예를 들어, 사람 수지상 세포 수용체에 대한 하나의 1차 재조합 항체를 통해)하기 위해 사용될 수 있다.

[0021]

항체의 항원 결합부는 하나 이상의 가변 도메인, 하나 이상의 가변 및 제1 불변 도메인, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab)₂ 단편, 및 Fv 단편, 및 Fabc 단편 및/또는 동족 모듈러 결합부가 아미노산 서열에 부가되고/되거나 결합된 Fc 도메인 부분을 갖는 Fab 단편을 포함할 수 있는 하나 이상의 단편(즉, 이의 단편)을 포함한다. 사용하기

위한 항체는 임의의 이소형 또는 부류, 아부류일 수 있거나 임의의 공급원(동물 및/또는 재조합) 기원일 수 있다. 특정 측면에서, 항원 결합 부위는 당엽계에 널리 공지된 기술을 사용한 사람 항체 골격상으로 이식되어 항체를 "사람화"시키는 비-사람 모노클로날 항체로부터 기원한다.

[0022] 본원 명세서에 사용된 용어 "항원"은 항원의 수용자에서 체액성 및/또는 세포성 면역 반응을 개시할 수 있는 문자를 언급한다. 항원은 본 발명에서 2개의 상이한 상태로 사용될 수 있다: 항체, 또는 가공되거나 재조합 항체(rAb)의 기타 항원 인지 도메인에 대한 표적으로서 또는 접합체(공유 결합 또는 비공유 결합) 또는 융합 단백질로서 rAb에 의해 세포 또는 표적으로 및/또는 표적내로 전달되는 문자로서 사용될 수 있다. 당해 항원은 통상적으로 백신 접종이 유리한 치료인 질환을 유발하는 제제이다. 항원이 MHC 상에 제공되는 경우, 펩타이드는 흔히 약 8개 내지 약 25개 아미노산이다. 항원은 임의의 유형의 생물학적 분자를 포함하고 예를 들어, 단순한 중간 대사물, 당, 지질 및 호르몬 및 복합 탄수화물, 인지질, 핵산 및 단백질과 같은 거대분자를 포함한다.

[0023] 항원의 공통된 카테고리는 바이러스 항원, 세균 항원, 진균 항원, 원생동물 및 기타 기생충 항원, 종양 항원, 자가면역 질환에 관여하는 항원, 알레르기 및 이식 거부 및 기타 다양한 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 개선된 특징(예를 들어, 감소된 단백질용해, 증진된 분비 또는 안정성)을 갖고 항체 또는 이의 단편을 사용하여 항원 제공 세포 표적화된 바이러스 기원의 항원을 사용한다.

[0024] 바이러스 항원의 예로는, 예컨대 레트로바이러스 항원, 예를 들어 gag, pol 및 env 유전자의 유전자 산물, Nef 단백질, 역전사효소 및 다른 HIV 성분과 같은 사람 면역결핍바이러스(HIV) 항원 유래의 레트로바이러스 항원; B형 간염 바이러스의 S, M 및 L 단백질과 같은 간염 바이러스 항원, B형 간염 바이러스의 전구-S 항원, 및 다른 간염, 예컨대 A형, B형 및 C형 간염 바이러스 성분, 예컨대 C형 간염 바이러스 RNA; 인플루엔자 바이러스 항원, 예컨대 헤마글루터닌 및 뉴라미니다제 및 다른 인플루엔자 바이러스 성분; 홍역 바이러스 항원, 예컨대 홍역 바이러스 융합 단백질 및 다른 홍역 바이러스 성분; 풍진 바이러스 항원, 예컨대 E1 및 E2 단백질, 및 다른 풍진 바이러스 성분; 로타바이러스 항원, 예컨대 VP7sc 및 다른 로타바이러스 성분; 사이토메갈로바이러스 항원, 예컨대 엔벨로프 당단백질 B 및 다른 사이토메갈로바이러스 항원 성분; 호흡기 세포융합 바이러스, 예컨대 RSV 융합 단백질, M2 단백질 및 다른 호흡기 세포융합 바이러스 항원 성분; 헤르페스 단순 바이러스 항원, 예컨대 조기발현 단백질, 당단백질 D 및 여타 헤르페스 단순 바이러스 항원 성분; 수두대상포진 바이러스 항원, 예컨대 gpl, gpII, 및 다른 수두대상포진 바이러스 항원 성분; 일본 뇌염 바이러스 항원, 예컨대 단백질 E, M-E, M-E-NS1, NS1, NS1-NS2A, 80% E 및 다른 일본 뇌염 바이러스 항원 성분; 광견병 바이러스 항원, 예컨대 광견병 당단백질, 광견병 핵단백질 및 여타 광견병 바이러스 항원 성분을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 바이러스 항원의 다른 예에 대해서는 문헌[Fundamental Virology, Second Edition, eds. Fields, B. N. and Knipe, D. M. (Raven Press, New York, 1991)]을 참조한다.

[0025] 본 발명의 rAb-DC-항원 백신을 사용하여 전달할 수 있는 항원성 표적으로는, 바이러스 항원, 세균 항원, 진균 항원 또는 기생충 항원과 같은 항원을 암호화하는 유전자를 포함한다. 바이러스로는 피코나바이러스, 코로나바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 랍도바이러스, 파라믹소바이러스, 오르토믹소바이러스, 부니아바이러스, 아레나바이러스, 레오바이러스, 레트로바이러스, 파필로마바이러스, 파르보바이러스, 헤르페스바이러스, 폭스바이러스, 헤파드나바이러스 및 해면상 바이러스를 포함한다. 다른 바이러스 표적으로는 인플루엔자, 헤르페스단순바이러스 1 및 2, 홍역, 텅기, 마마, 폴리오 또는 HIV를 포함한다. 병원체로는 파동편모충, 촌충, 회충, 연충, 말라리아를 포함한다. 종양 마커, 예컨대 태아 항원 또는 전립선 특이적 항원은 이러한 방식으로 표적화될 수 있다. 다른 예로는 HIV env 단백질 및 B형 간염 표면 항원을 포함한다. 백신접종을 위한 본 발명에 따른 백터의 투여는, 강한 면역반응이 필요할 수 있어 돌연변이유전자를 장기간 발현할 수 있도록 백터 결합 항원이 충분히 비면역원성일 필요가 있을 수 있다. 일부 경우에는 개체의 백신접종을 단지 드물게, 예컨대 매년 또는 2년마다 필요로 할 수 있고, 감염 물질에 대해 장기간 면역학적 보호를 제공할 수 있다. 백터에 사용되고 궁극적으로 본 발명에 항원으로서 사용되는 유기체, 알러지항원 및 핵산 및 아미노산 서열의 구체에는 미국 특허 6,541,011, 여기에 참고인용된 관련 부분, 특히 본 발명에 사용될 수 있는 유기체와 구체적 서열을 매치하는 표에서 찾아볼 수 있다.

[0026] 본 발명의 rAb를 사용하여 표적화될 수 있는, 면역 세포, 예를 들어, 항원 제공 세포 또는 수지상 세포의 표면상의 항원은 일반적으로 내재화 가능성, 면역세포 특이성 수준, 표적화된 면역세포 종류, 면역세포 성숙도 및/또는 활성화 수준 등을 비롯한 다수의 요인을 기초로 하여 선택할 수 있다. 수지상 세포를 위한 세포 표면 마커의 예로는 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, B7-2, CD18, CD29, CD31, CD43, CD44, CD45, CD54, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR 및/또는 ASPGR 등이 포함되지만, 이에 국한되지 않고; 몇몇 경우에는 CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD15, CD16, CD 19, CD20, CD56 및/또는 CD57의 부재를 포함하기도 한다. 항원제공세포를 위

한 세포 표면 마커의 예로는 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD40, CD45, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fc γ 수용체, LOX-1 또는 ASPGR을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. T 세포를 위한 세포 표면 마커의 예로는 CD3, CD4, CD8, CD 14, CD20, CD11b, CD16, CD45 및 HLA-DR을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0027] 본원 명세서에 사용된, "에피토프(들)"는 병원체 DNA 또는 RNA에 의해 암호화된 임의의 다수의 병원체 폴리펩타이드 내에 존재하는 에피토프와 유사한 1차, 2차 또는 3차 구조를 포함하는 웹타이드 또는 단백질 항원을 의미한다. 유사성 정도는 상기 폴리펩타이드에 대하여 유발된 모노클로날 또는 폴리클로날 항체가 또한 웹타이드 또는 단백질 항원에 결합하거나, 그 항원과 반응하거나, 또는 다른 방식으로 인식하는 정도인 것이 일반적이다. 이러한 항체와 함께 사용될 수 있는 면역분석법에는 다양한 종류가 있으며, 그 예로는 웨스턴 블로팅, ELISA, RIA 등이 있고, 이 모두는 당업자에게 공지되어 있다. 백신에 사용하기에 적합한 병원체 에피토프 및/또는 이의 기능성 등가물의 확인도 본 발명의 일부이다. 일단 분리 및 확인되면, 기능성 등가물은 쉽게 수득할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 참고 인용되고, 친수성을 기초로 하여 아미노산 서열들로부터 에피토프의 확인 및 제조에 대해 교시하는, 미국 특허 4,554,101에 교시된 호프(Hopp)법을 이용할 수 있다. 다른 여러 논문에 기술된 방법과 이를 기초로 한 소프트웨어 프로그램도 에피토프의 코어 서열을 확인하는데 사용될 수 있다(예컨대, Jameson and Wolf, 1988; Wolf et al., 1988; 미국 특허 4,554,101). 이러한 "에피토프 코어 서열"의 아미노산 서열은 웹타이드 합성이나 재조합 기술을 통해 웹타이드 내로 쉽게 흡입될 수 있다.

[0028] 본원 명세서에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 균일한 항체 집단을 갖는 항체 조성물을 언급한다. 당해 용어는 항체의 종류 또는 공급원에 관한 것으로 제한되지 않거나 이는 이것이 제조되는 방식에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 당해 용어는 모 모노클로날 항체 분자의 면역학적 결합 성질을 나타내는 Fab, F(ab')₂, Fv, 및 기타 단편과 같은 단편 뿐만 아니라 전체 면역글로불린을 포괄한다.

[0029] 본원 명세서에 사용된 용어 "항원 결합 부위" 또는 "결합부"는 항원 결합에 관여하는 면역글로불린 분자의 일부를 언급한다. 항원 결합 부위는 중(H) 및 경(L) 쇄의 N-말단 가변(V) 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역내 3개의 고도로 분기된 스트레치는 "프레임워크 영역"(FR)으로서 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치 사이에 위치한 "초가변 영역"으로서 언급된다. 본원 명세서에 사용된 용어 "FR"은 면역글로불린 내 초가변 영역 사이에 및 이에 인접한 위치에 천연적으로 발견되는 아미노산 서열을 언급한다. 항체 분자에서 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 3차원 공간에서 서로 상대적으로 배치되어 항원 결합 표면을 형성한다. 항원 결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이고 중쇄 및 경쇄의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로서 언급된다.

[0030] 본원 명세서에 사용된 용어 "사람화된" 항체는 비사람 면역글로불린으로부터 유래된 항원 결합 부위를 포함하는 분자가 사람 불변 도메인에 융합된 설치류 V 영역 및 이들의 연합된 CDR을 갖는 키메라 항체, 적당한 사람 항체 불변 도메인과의 융합전에 사람 지지 FR로 이식된 설치류 CDR 및 재조합적으로 베니어된 설치류 FR에 의해 지지된 설치류 CDR을 포함하는 것으로 기재된 것들을 언급한다. 이들 "사람화된" 분자는 사람 수용자에서 저들 잔기의 치료학적 적용의 지속성 및 효과를 제한하는, 설치류 항사람 항체 분자에 대한 원치않는 면역학적 반응이 최소화되도록 디자인된다.

[0031] 활성성분으로서 본 발명의 항원을 암호화하는 핵산을 포함하는 백신 조성물의 제제는 액체 용액이나 혼탁액으로서의 주사제; 주사 전에 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로 만들기에 적합한 고체 형태로도 제조할 수 있다. 이 제제는 유화되어 리포좀에 캡슐화될 수 있다. 활성 면역원성 성분은 종종 약제학적으로 허용되고 활성 성분과 화합성인 담체와 혼합되기도 한다.

[0032] "약제학적으로 허용되는 담체"란 용어는 이것이 투여된 피검체에서 알려지 반응이나 다른 부적합한 효과를 유도하지 않는 담체를 의미한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체로는, 예컨대 1 이상의 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 넥스트로스, 글리세롤, 에탄올 또는 이의 유사물과 이의 조합을 포함한다. 또한, 필요하다면 백신은 함습제 또는 유화제, pH 완충화제, 및/또는 백신의 효과를 증강시키는 보강제와 같은 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 효과적일 수 있는 보강제의 예로는 수산화알루미늄, N-아세틸-뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민(thr-MDP), N-아세틸-노르-뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민, MTP-PE 및 RIBI(세균에서 추출된 3가지 성분, 모노포스포릴 지질 A, 트레할로스 디마이콜레이트 및 세포벽 골격(MPL+TDM+CWS)을 2% 스쿠알렌/Tween 80 에멀전에 함유한다)를 포함하되, 이에 국한되지는 않는다. 보강제의 다른 예로는 DDA(디메틸디옥타데실암모늄 브로마이드), 프로인트 완전 및 불완전 보강제 및 Quilla를 포함한다. 또한, 면역 조절 물질, 예컨대 림포카인(예: IFN- γ , IL-2 및 IL-12) 또는 합성 IFN- γ 유발물질, 예컨대 폴리 I:C가 본원 명세서에 기술된 보강제와 함께 사용될 수

있다.

- [0033] 의약품(pharmaceutical product)은 본 발명에 기술된 바와 같이 혈장 지단백질에 존재하는 아포지단백질의 특정 DNA 결합 부위에 결합하는 특정 뉴클레오타이드 서열의 단일 또는 다중 카페를 보유하는 나출형 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 생물학적 활성 펩타이드, 안티센스 RNA 또는 리보자임을 암호화할 수 있고, 생리학적으로 허용되는 투여형으로 제공될 것이다. 본 발명에서 유래될 수 있는 또 다른 의약품은 환자의 혈액이나 다른 근원으로부터 본원 명세서에 기술된 방법에 따라 분리된, 고도 정제된 혈장 지단백질 분획, 및 정제된 지단백질 분획에 사전결합시킨, 혈장 지단백질에 존재하는 아포지단백질의 특이적인 DNA 결합 부위에 결합하는 특이적인 뉴클레오타이드 서열의 단일 또는 다중 카페를 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 생리학적으로 허용되는 투여형으로 포함할 수 있다.
- [0034] 또 다른 의약품은 특이적인 뉴클레오타이드 서열의 단일 또는 다중 카페를 함유하는 폴리뉴클레오타이드에 사전 결합된, 특이적인 DNA 결합 모티프의 단일 또는 다중 카페를 함유하는 재조합 아포지단백질 단편을 함유하는 고도 정제된 혈장 지단백질 분획을 생리학적으로 허용되는 투여형으로 포함할 수 있다. 또 다른 의약품은 특이적인 뉴클레오타이드 서열의 단일 또는 다중 카페를 함유하는 폴리뉴클레오타이드에 사전결합된, 특이적인 DNA 결합 모티프의 단일 또는 다중 카페를 함유하는 재조합 아포지단백질 단편을 함유하는 고도 정제된 혈장 지단백질 분획을 생리학적으로 허용되는 투여형으로 포함할 수 있다.
- [0035] 투여되는 투여량은 투여 경로 및 치료 빈도뿐만 아니라 치료받는 피검체의 체중 및 신체 상태에 따라 크게 달라진다. 고도 정제된 지단백질 분획에 사전결합된 나출형 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 폴리뉴클레오타이드 1 μ g 내지 1mg 및 단백질 1 μ g 내지 100mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0036] 환자에게 백신의 투여는 백터의 독성(존재한다면)을 고려하여 화학치료제의 일반적인 투여 프로토콜에 따른다. 필요하다면, 치료 사이클을 반복할 수 있을 것으로 생각한다. 또한, 수술적 중재뿐만 아니라 다양한 표준 치료법을 본원 명세서에 기술한 유전자 요법과 함께 적용할 수도 있을 것으로 생각한다.
- [0037] 유전자 요법의 임상적 적용이 고려되는 경우에는 상기 복합체를 의도된 적용에 적당한 약제학적 조성물로서 준비할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, 이것은 발열원 뿐만 아니라 사람이나 동물에게 유해할 수 있는 임의의 다른 불순물이 본질적으로 없는 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 수반할 것이다. 또한, 복합체를 안정하게 하고 표적 세포에 의해 복합체가 흡수되도록 하기에 적당한 염 및 완충액을 이용하는 것이 바람직할 것이다.
- [0038] 본 발명의 수성 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 수성 매질에 용해 또는 분산된 유효량의 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 접종물이라 불릴 수도 있다. 이러한 약제학적 활성 물질을 위한 매질과 제제의 사용은 당업계에 공지되어 있다. 활성 성분과 불화합성인 경우를 제외하고는, 임의의 통상의 매질 또는 제제는 치료 조성물에서의 사용이 고려된다. 또한, 보충적인 활성 성분도 상기 조성물에 첨가될 수 있다. 본 발명의 조성물은 통상적인 약제학적 제조물을 포함할 수 있다. 또한, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물, 및 오일로도 제조할 수 있다. 보관 및 사용의 일반적인 조건 하에서, 이를 제조물은 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.
- [0039] 질병 상태. 치료하고자 하는 특정 질환에 따라서, 본 발명에 따른 치료 조성물의 투여는 임의의 일반적인 경로를 통해 이루어질 수 있으나, 단 표적 조직은 그 경로를 통해 최대 (또는 일부 경우에는 최소) 면역 반응을 위한 부위로 항원의 전달을 최대화할 수 있어야 한다. 투여는 일반적으로 동소이식, 피내, 피하, 근육내, 복강내 또는 정맥내 주사로 이루어질 것이다. 다른 전달 영역으로는, 구강, 비축, 협축, 직장, 질 또는 국소를 포함한다. 국소 투여는 피부암의 치료에 특히 유리할 것이다. 이러한 조성물은 보통 생리학적으로 허용되는 담체, 완충액 또는 다른 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 투여될 것이다.
- [0040] 본 발명의 백신 또는 치료 조성물은 주사에 의해 비경구로, 예컨대 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 다른 투여 방식에 적합한 또 다른 제형으로는 좌약이 있고, 몇몇 경우에는 에어로졸로서 분산에 적합한 제형 또는 경구용 제형이 있다. 경구형 제형인 경우에, 보강제를 이용한 T-세포 서브세트의 처리, 항원 패키징 또는 다양한 제형에 각 사이토카인의 첨가는 최적화된 면역 반응을 나타내는 개량된 경구용 백신을 제공한다. 좌약인 경우에, 통상적인 결합제 및 담체로는 폴리알킬렌 글리콜 또는 트리글리세라이드를 포함할 수 있고, 이러한 좌약은 활성 성분을 0.5% 내지 10%, 바람직하게는 1% 내지 2% 범위로 함유하는 혼합물로 제조할 수 있다. 경구 제형은 보통 이용되는 부형제, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함한다. 이러한 조성물은 용액, 혼탁액, 정제, 환제, 캡슐, 지속방출형 제형 또는 분말의 형태이며, 활성 성분을 10% 내지 95%, 바람직하게는 25 내지 70% 함유한다.

- [0041] 본 발명의 항원 암호화 핵산은 중성 형태 또는 염 형태로서 백신 또는 치료 조성물에 배합될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는 산부가염(펩타이드의 유리 아미노기에 형성됨)을 포함하고 염산 또는 인산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 말레산 등의 유기산으로 제조된다. 또한, 유리 카르복시기에 제조된 염은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화제2철과 같은 무기 염기 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유도될 수 있다.
- [0042] 백신 또는 치료 조성물은 투여 제형과 양립할 수 있는 방식으로, 예방학적 및/또는 치료학적으로 효과적일 수 있는 양으로 투여된다. 투여되는 양은 치료받는 피검체에 따라, 예컨대 항체를 합성하는 피검체의 면역계의 능력, 원하는 보호 또는 치료 정도 등에 따라 달라진다. 적당한 투여량 범위는 백신접종 1회당 활성성분 수백 마이크로그램 정도로서, 약 0.1mg 내지 1000mg 범위, 예컨대 약 1mg 내지 300mg 범위, 바람직하게는 약 10mg 내지 50mg 범위이다. 1차 투여 및 추가 용량에 적당한 요법도 역시 다양하지만, 1차 투여에 이어 후속 접종 또는 다른 투여 방식이 일반적이다. 투여되어야 하는 활성 성분의 정확한 양은 의사의 판단에 따라 달라지고 각 피검체 특유의 양일 수 있다. 당업자에게 자명한 것처럼, 본 발명의 핵산 분자 또는 융합 폴리펩타이드의 치료학적 유효량은 특히 투여 스케줄, 투여되는 항원의 단위 용량, 핵산 분자 또는 융합 폴리펩타이드의 다른 치료제와의 병용 투여 여부, 수용체의 면역 상태 및 건강, 및 특정 핵산 분자 또는 융합 폴리펩타이드의 치료 활성에 따라 달라질 것이다.
- [0043] 조성물은 1회 용량 스케줄 또는 수회 용량 스케줄로 제공될 수 있다. 수회 용량 스케줄은 백신접종의 1차 과정이 예컨대 1 내지 10회의 분리 용량을 포함할 수 있고, 이어서 다른 용량들이 면역 반응의 유지 및/또는 보강에 필요한 후속 시간 간격을 두고, 예컨대 2차 용량은 1 내지 4개월째, 그리고 필요하다면 후속 용량(들)은 수개월 후에 제공된다. 1 내지 5년마다, 보통 3년마다의 주기적인 추가 접종이 예방 면역의 바람직한 수준을 유지하는데 필요할 수 있다. 면역화 과정에 이어, ESAT6 또는 ST-CF와 공동배양한 말초혈액 림프구(PBL)의 시험관내 증식 분석, 및 초회항원자극된 림프구로부터 방출된 IFN- γ 의 수준을 측정할 수 있다. 이 분석법들은 통상의 표지, 예컨대 방사능뉴클레오타이드, 효소, 형광 표지 등을 사용하여 수행할 수 있다. 이 기술들은 당업자에게 공지되어 있고, 관련 부분이 참고 인용된 미국 특허 3,791,932, 4,174,384 및 3,949,064에서 찾아볼 수 있다.
- [0044] 본 발명의 백신은 핵산 벡터의 사용 여부, 최종 정제된 단백질 또는 사용된 최종 백신 형태에 따라서 1 이상의 "단위 용량"으로 제공될 수 있다. 단위 용량은 적당한 경로 및 치료 요법과 같이, 그 투여와 관련하여 바람직한 반응을 나타내도록 계산된 치료 조성물의 소정의 양을 함유하는 것으로 정의된다. 투여되는 양, 및 특정 경로와 제형은 임상 분야의 숙련된 자의 기술 범위 내인 것이다. 치료받는 피검체, 특히 피검체의 면역계 상태 및 원하는 예방 효과가 평가될 수 있다. 단위 용량은 반드시 1회 주사로서 투여될 필요는 없고, 정해진 시간 기간 동안 연속 주입으로 투여될 수도 있다. 본 발명의 단위 용량은 편리하게 DNA/kg(또는 단백질/kg)체중 단위로 나타낼 수 있으며, 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.5, 1, 10, 50, 100, 1,000 또는 그 이상의 mg/DNA 또는 단백질/kg체중 사이의 범위가 투여된다. 이와 유사하게, 전달되는 rAb-DC/DC-항원 백신의 양은 약 0.2 내지 약 8.0mg/kg 체중 범위에서 달라질 수 있다. 즉, 특정 구체예에 따르면, 생체내에서 0.4mg, 0.5mg, 0.8mg, 1.0mg, 1.5mg, 2.0mg, 2.5mg, 3.0mg, 4.0mg, 5.0mg, 5.5mg, 6.0mg, 6.5mg, 7.0mg 및 7.5mg의 백신이 개체에게 전달될 수 있다. 투여되는 백신의 투여량은 치료받는 피검체의 체중과 신체 상태 뿐만 아니라 투여 경로와 치료 빈도에 따라 크게 달라진다. 리포좀 또는 바이러스 전달 벡터에 사전결합된 나출형 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 1 μ g 내지 1mg 폴리뉴클레오타이드 범위 또는 1 μ g 내지 100mg 단백질 범위의 양으로 투여될 수 있다. 즉, 특정 조성물은 1 μ g, 5 μ g, 10 μ g, 20 μ g, 30 μ g, 40 μ g, 50 μ g, 60 μ g, 70 μ g, 80 μ g, 100 μ g, 150 μ g, 200 μ g, 250 μ g, 500 μ g, 600 μ g, 700 μ g, 800 μ g, 900 μ g, 1mg, 1.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg 또는 100mg 백터에 독립적으로 결합된 약 1 μ g, 5 μ g, 10 μ g, 20 μ g, 30 μ g, 40 μ g, 50 μ g, 60 μ g, 70 μ g, 80 μ g, 100 μ g, 150 μ g, 200 μ g, 250 μ g, 500 μ g, 600 μ g, 700 μ g, 800 μ g, 900 μ g 또는 1,000 μ g 폴리뉴클레오타이드 또는 단백질을 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명은 또한 모듈식 rAb 운반체, 즉 예를 들어, 리신, 탄저 독소 및 스타필로코커스 B 장독소 기원의 보호 항원과 복합체화된 재조합 사람화된 mAb(특이적 사람 수지상 세포 수용체에 대해 지시됨)를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이의 전체에 대한 잠재적인 시장은 모든 군인의 백신접종이고 저장된 백신을 이들 항원과 관련된 임의의 생명 위협에 대응하여 대형 집단 센터에 투여하기 위해 보관한다. 본 발명은 일반적으로 사람 및 동물들에 사용하기 위한 백신의 디자인에 광범위하게 적용된다. 목적하는 산업은 약제학적 및 생물공학적 산업을 포함한다.
- [0046] 본 발명은 항원에 대해 지시된 잠재적이고 광범위한 면역 반응을 목적으로 항원을 항원 제공 세포(APC)에 특이적으로 표적화(전달)하는 백신을 포함하는 조성물 및 방법을 포함한다. 이들 조성물은 항원이 유래된 제제(병원

체 또는 암)에 대한 보호 또는 치료학적 면역 반응을 유발한다. 또한 본 발명은 직접적으로 또는 항원 제공 세포와의 이들의 특이적 연계를 통한 치료제, 즉 또 다른 제제와 협력하는 제제를 생성한다.

[0047] Gag-Nef 백신. 하기에 나타낸 서열은 중쇄(H)-HIV gag p24 융합 단백질이고 여기서, p24 영역[이탈릭체]은 사람 주요 조직적합성 복합체 클래스 II, DR 알파 전구체의 유연성 루프 기원의 짧은 스페이서[볼드체]를 통해 hIgG4H의 C-말단에 연결되어 있다. 밀출친 AS 잔기는 작제할 목적[이 경우에 Nhe I]으로 사용되는 제한 부위에 의해 암호화되어 있다. 이러한 유형의 항체-p24 융합 단백질은 과학 문헌에 기재되었다[예를 들어, 문헌참조: Antigen targeting to dendritic cells elicits long-lived T cell help for antibody responses (2006) Boscardin et al., JEM, Volume 203, Number 3, 599-606].

[0048] 개선된 항체 항원 링커 서열. [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-Viralgag] C241은 다음과 같다:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSFGSLSLSTGMLSWIRQPSGKGLEWLAHTYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADATYYCARSSHYYGYGYGFDWVGAGTTVTVSSAKTKGSPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPNSNTKVDKRVESKGYGPCCPAPPEFEGGSPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSSQEDPEVQF
NWYVGDGEVHNAKTPKREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
POVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSGKAS**MAKKETTVRLEEFGRPIVQNIQGQMVHQAI**SPTL
NAWVKVVEEKAFSPVIPMFSALSEGATPQDLMNTMLNTVGGHQAMQMLKETINEEAAEWRDRVHPVHAGP
IAPGQMRREPGRSDIAGTSTLQEIQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSTSILDIRQGPKEP
FRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARV
L (서열번호 1)

[0049]

[0050] 도 1, 레인 1 및 2는 H쇄-gag p24 융합체[예를 들어, 본래의 시그날 서열 뒤에 있는 상기 C241을 암호화하는]를 암호화하는 발현 벡터 및 상응하는 경쇄[L] 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 CHO-S 또는 293F 세포로부터 수득된 단백질 A 친화성 크로마토그래피 정제된 gag p24-항체 융합 단백질의 쿠마시 블루 염색된 환원된 SDS PAGE 분석을 보여준다. 전형적으로, 분비된 단백질 생산을 위해, 동시 형질감염 배양을 후속 정제를 위해 배양 상청액을 수거하기 전에 수일까지 진행한다. 전장[약 77 kDa] H쇄-gag p24 융합 쇄는 상부 화살표로 나타낸다. 또한 다른 단백질에 융합되지 않은 H쇄[약 50kDa 벤드로서 레인 4에 나타남]보다 약간 보다 느리게 이동하는 절단된 H쇄 생성물[하부 화살표]이 나타난다. 당해 결과는 H쇄 - p24 링커 서열이 단백질분해 절단에 민감하여, 생성된 분비된 항체-항원 융합 단백질의 온전성이 손상됨을 시사한다.

[0051]

반대로, 항체 - 인플루엔자 HA1-1 융합 단백질은 H쇄 C-말단과 HA1-1 도메인 사이에 상당한 절단이 관찰되는 것 없이 분비되고 회수될 수 있다. [mAnti-LOX- 115C4H-LV-hIgG4H-C-Flex-FluHA1-1-6xHis] C114는 다음과 같다:

EIQLQQTGPELVKPGASVKISCKASGYFTDYMVWVKQOSHGRKSLWIGNISPYYGTTNYNLKFKGKATL
TVDKSSSTAYMQLNSLTSEDAVYCARSPNWDGAWFQHAWGQGALVTVAALKTKGSPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTTKTYTCNV
NTKVDKRVESKGYGPCCPAPPEFEGGSPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTPKREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYT
LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSGKAS**DTTEPATPTTPVTTDTICIGYHANNSTD**TVLKEKNVT
HSVNLLEDSHNGKLCRLKGIAPLQLGKNCIAGWLGNPECGPLLPVRWSWSYIVETPNSENGICYPGDFID
YEELREOLSSVSSFERFEIFPKESSWPNTNGVTAACSHEGKSSFYRNLLWLTEKEGSYPLKNSYVNK
KGKEVNLVWGIHPPNSKEQONLYQNEAYVSVVTNSNYNRRFTPEIAERPKVRDQAGRMNYYWTLLKPGD
TIIFEANGNLIAPMYAFALSRGFGSGIITSNASHCNCNTKCQTPLAGAINSSLPYQNIHPVTIGECLKYVR
SAKLRMHHHHHH (서열번호 2)

[0052]

[0053] 이 경우에, 셀룰로좀 앵커 스캐폴дин B 전구체[클로스트리디움 씨모셀룸(*Clostridium thermo cellulatum*) ATCC 27405]로부터 유래된 짧은 링커[볼드체]를 H쇄 C 말단[밀출친 연결 서열을 통해]과 인플루엔자 HA1-1 도메인[이 탱릭체] 사이에 삽입하였다. H쇄 C-말단과 HA1-1 도메인 사이에는 명백한 단백질분해 절단이 전혀 없다[도 1 레인 3].

[0054]

도 2 및 도 3은 셀룰로좀 앵커 스캐폴дин B 전구체[박테로이드 셀룰로솔벤스(*Bacteroides cellulosolvens*)]로부터 유래된 H쇄-gag p24 링커와의 H쇄-gag p24 융합체를 암호화하는 발현 벡터 및 상응하는 경[L] 쇄 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 CHO-S 또는 293 F 세포로부터 수득된 단백질 A 친화성 크로마토그래피 정제된 gag p24 항체 융합 단백질의 쿠마시 블루 염색된 환원된 SDS PAGE 분석을 보여준다.

[0055]

[mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-var1-Viralgag-var1-6xHis] C560은 하기에 나타낸다[밀출친 잔기는 제한 부위 연결 서열로부터 기원한 것이고 볼드체는 유연성 링커 잔기이다]:

QVTLLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSNNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGGYFDVWAGTTVSSAKTKGSPVFPLAPCS
RSTS ESTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGPSPVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGGLPSSIEKTISKAQGQPRE
PQVYTDLPPSQEEMTKNQSVLTLCKGFPYPSDIAVEWESNGQPEMNNYKTPVPLSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKAQTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNPASVDEFAQ
QAAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISPRTLNNAWKVVEEKAFSPEVPMFSALSEGATPQDLNT
MLNTVGCHQAAQMQLKETINEEAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQGMTHNPPI
PVGEIYKRWIIILGLNKIVRMYSPTISLDIQRGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAQSEVKNWMTELLVQNA
NPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (서열번호 3)

[0056]

상기 항체-gag p24 융합 단백질은 H쇄 C-말단과 gag p24 도메인 사이에 어떠한 검출가능한 절단도 없이 온전한 상태로 제조된다. 따라서, QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNP (서열번호 4) 링커 서열은 gag p24 백신 제조 목적을 위해 탁월하다.

[0058]

스캐폴дин 및 관련 단백질로부터 유래된 바람직한 링커 서열. 하기 서열은 셀룰로스 분해 세균으로부터 기원하는 스캐폴дин으로서 CipA이다. 당해 단백질은 (i) 탄수화물-결합 도메인을 통한 셀룰로스 매트릭스[CBM-3, 도 3]로의 부착 및 (ii) 효소 연결된 도케린 도메인을 통한 엔도글루카나제 D와 같은 셀룰로스 분해 효소에 결합하는 것에 대한 당해 단백질의 역할을 반영하는, 유연하도록 명백히 진화된 링커 서열[이탈릭체]이 사이에 산재된 다중 코헤신 도메인을 포함한다.

[0059]

>gi|2506991|sp|Q06851|CIPA_CLOTM 셀룰로좀 스캐폴딩 단백질 A 전구체(셀룰로좀 당단백질 S1/SL) (셀룰로스 통합 단백질 A) (코헤신) [클로스트리디움 씨모셀룸 ATCC 27405]. 볼드체 잔기는 상기 C114 작제물에 사용되는 링커 서열이다.

MRKVISMLVVAMLTTFIAAMIPQTVSAATMTVEIGKVTAAVGSKVEIPITLKGVP SKGMANCDFV LGYD
PNVLEVTEVKPGSIKDPDKSFSDSAIPDPRKMIIVLFLFAEDSGRTYAITQDGVFATIVATVKSAAAAP
ITLLEVGAFADNLDLVEISTFTVAGVNLGSSVPTTQPNVPSDGVVVVEIGKVTGSVGT TVEIPVYFRGVPS
KGIANCDFVFRYDPNVEIIGIDPGDIIIVDPNPKTSFDITAIYPRDKIIVFLFAEDSGT GAYAITKDG
KIRATVKSSAPGYITFDEVGGFADNDLVEQKVSFIDGGVNVNGNATPTKGATPTNTATPTKSATATPTRPS
VPTNTPNTPANTPVSGNLKVEFYNNSNPSDTTNSINPQFKVTNTGSSAIDLSKLTTRYYYYTVDGQKDQTF
WCDHAAIIGNSNGYNGITSNVKGTIVKMSSTNNADTYLEISFTGGTLEPGAHVQI QGRFAKNDWSNYTQ
SNDYSFKSASQFVEWDQVTAFLNGVLVNGKEPGGSVVPSTQPVTPPATTKPPATTKPPATTIPPSDPN
AIKIKVDTVNAKPGDTVNIPVRFSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEIIEIKPGEVDPNPDKSFD TAVY
PDRKIIIVFLFAEDSGT GAYAITKDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQRTQFFDGGV
NVGDTTVPTTPTPVTPTTDSNAVR IKVTDVNAKPGDTVRI PVRFSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEI
IEIEPGDIIVDPNPDKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGT GAYAITKDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKF
VEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNVG **DTTEPATPTPVTTP**PTTDDDAVRIKVDTVNAKPGDTVRI PVR
FSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPDKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGT GAYAIT
KDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNVGDTTEPATPTPVTTPTTTD
DLDRAVRIKVDTVNAKPGDTVRI PVRFSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPDKSFD T
AVY PDRKIIIVFLFAEDSGT GAYAITKDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFD
GGVNVGDTTEPATPTPVTTPTTDDDAVRIKVDTVNAKPGDTVRI PVRFSGIPSKGIANCDFVSYDP
NVLEIIEIEPGELIVDPNPDKSFD TAVY PDRKMIIVFLFAEDSGT GAYAITEDGVFATIVAKVKGAPNGL
SVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNVGDTTEPATPTPVTTPTTDDDAVRIKVDTVNAKPGDTV
RIPVRFSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPDKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGT G
AYAITKDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNVGDTTVPSTSPTT
EPTITPNKLTLKIGRAEGRGDTVEIPVNLGYGPQKGIGASGDFVVSYDPNVLEIIEIEPGELIVDPNP
SFDTAVY PDRKMIIVFLFAEDSGT GAYAITEDGVFATIVAKVKGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVE
DLINGGVLTNKPVIEGYKVSGYILPDSFDATVAPLVKAGFKVEIVGTELYAVTDANGYFEITGV PAN
SGYTIKISRATYLDVRILANVVTGDTSVSTS QAPIMMWVGDIVKDN SINLLDVAEVIRC FNATKGSANYV
EELDINRNGAINMQDIMIVHKHFGATSSDYDAQ (서열번호 5)

[0060]

도 3a 내지 3c는 cipA에 대한 구조적 도메인 도식을 보여준다. 도 3a는 구조적 도메인 도식이 고도로 예측된 O-연결된(도 3c) 및 N-연결된 글리코실화 부위(도 3c)를 보여주는 cipA에 대한 NetOGlyc 1.0 서버 및 NetNGlyc 1.0 서버 분석이다. 특히, O-연결된 부위는 대부분 링커 서열내에 있다.

[0061]

도 3a 내지 3c는 cipA에 대한 구조적 도메인 도식을 보여준다. 도 3a는 구조적 도메인 도식이 고도로 예측된 O-연결된(도 3c) 및 N-연결된 글리코실화 부위(도 3c)를 보여주는 cipA에 대한 NetOGlyc 1.0 서버 및 NetNGlyc 1.0 서버 분석이다. 특히, O-연결된 부위는 대부분 링커 서열내에 있다.

[0062]

cipA A와 유사한 또 다른 예는 하기에 나타낸다. C560으로 상기 제시된 링커 서열 [QTPTNTISVTPTNNSTPTPKPNP] (서열번호 6)은 본 서열[N의 T로의 치환을 제외하고는 볼드 이택릴체로 하기에 나타냄]로부터 유래하고 2개의 잠재적인 N-연결된 글리코실화 부위[밑줄침]를 포함한다. 하기의 작제 및/또는 HIV 웨타이드 기재에서 사용되는 다른 링커 서열은 볼드체로 나타낸다.

>gi|50656899|gb|AAT79550.1| 셀룰로좀 앵커 스캐폴дин B 전구체[박테로이드 셀룰로솔벤스]는 다음과 같다:

도 4a 내지 4c는 셀룰로좀 엔커 스캐폴딘 B 전구체[박테로이드 셀룰로솔벤스]에 대한 구조적 도메인 도식을 보여준다. 도 4a는 구조적 도메인 도식이 고도로 예측된 O-연결된(도 4b) 및 N-연결된 글리코실화 부위(도 4c)를 보여주는 *cipA*에 대한 NetOGlyc 1.0 서버 및 NetNGlyc 1.0 서버 분석이다. 특히, O-연결된 부위는 대부분 링커 서열내에 있다.

본 발명은 단백질 가공에서 바람직한 도메인 상호간 링커 서열로서 - 특히 진핵 발현 숙주에서 제조된 단백질을 가공하는데 사용하기 위한 고도로 예측된 글리코실화 부위를 갖는 것들에 대한 셀룰로스-분해 유기체로부터 유래된 구조 상호간 도메인 링커 서열을 사용하기 위한 조성을 및 방법을 포함한다. 이를 서열을 사용하여 수득된 개선된 성질 중에서도 i) 항원 형태 에피토프의 B 세포 수용체를 매칭시킴에 의해 합성 동안에 연결된 도메인의 올바른 폴딩을 조력해야만 하는 연결된 도메인의 분리를 촉진시키고 명백한 접근을 유지시키는 고유 유연성; ii) 생성물 융합 단백질의 분비 및 용해도를 도와주고 링커 서열을 프로테아제로부터 보호해주는 글리코실화가 있는 것으로 밝혀졌다.

gag 서열을 갖는 단백질분해 절단 부위의 제거. 도 5 레인 1[하기]은 적당한 L쇄 발현 플라스미드로 동시 형질
감염된 [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Viral gag-p40] C535의 정제된 발현 생성물을 보여준다. C535[gag 잔기
는 이탈릭체이고 밑줄친 제한 부위 암호화된 잔기를 연결한다]의 성숙한 H쇄 서열은 다음과 같다:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSFGSFLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRNYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGGYFDVGAGTTVSSAKTGPSPVFLAPCS
RSTSEESTAALGCLVKDFYFPEPVITWSNLGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSLGLTKTYTCN
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVUDVSQDPEVPC
NWYVGDGEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNQOPENNYKTPVLDSDGSFFLYSLRTVUKS
RWQEGNFVCSVMWHLHHNTYQKTSLSLGLKASLEMGARASILSGGELDRWEKIRLTPRGGKKYKLKH
WVASRELERAVFNPGLLETSEGCRLQIQLGQPSLTQGSEELRSLYNTVATLYCWHQRIEIKDTKTEALDKH
EEEQNKSKKAAQAAAADTGHNSNQVSQNYPIVQNQIQQGMVHQAIISPRTLNAWVKVVEEKAFSPVIMFSA
LSEGATQDNLNTMLNTVGHQQAAMQLKETTINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPQGMREPRGSDIAGTTSTLC
EQI GWMTNHPNTP1PVGEIYKWRILLGKNTVYRMSPTSLDIRQGPKEPFRYVUDRFYKTLRAEOQASQEV
NMMTETLLVONAPDCTKILKALGPATIIEEMMTACOGVW (서역비 8)

도 5에서 상부 화살표는 C535-암호화된 H쇄에 대해 예상된 대략적인 위치를 보여주고, 생성물의 단지 작은 부분이 이 위치에서 밴드를 갖는다. 하부 화살표에 의해 나타낸 생성물 벌크는 크기가 짧은 H쇄이고 이는 대략적으로 $c_{22} p_{17} p_{24}$ 결계선에서 푸르테아계 미간선 분위의 족개를 시사한다.

도 6 레인 3 [하기]은 적당한 L쇄 발현 플라스미드로 동시에 형질감염된 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-var1-Viralgag-p40-var1-6xHis] C601 발현의 부분적으로 정제된 생성물을 보여준다. C535의 성숙한 H쇄 서열 [gag] 장기는 이택립체이고, 역경 제학 부위 암호화된 장기는 밀줄쳐져 있고, 유연성 립커 장기는 볼드체이다]은

다음과 같다:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGFSLSTGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDCKRYNPNSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPFVFLAPCS
RSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFEGGGSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKASQTPNTISVPTNNSTPTNNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRRGGKKYKLKLVWASRELERFAVNPGPLLETSEGCRQJLGQLQPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKIEEEQNKSVDSEFAQQAADTGHSNQVSQNYPIVQONIQQMOMV
HOAISPRTLNAWVKKVEEKAESPEVIPMFMSALSEGATPODLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMRPGRSDIAGTTSTLQEIQIGWMTHNPPIPVGIEYKRWIILGLNKKIVRMYSPSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCKTILKALGPAGTLEEMMTACQGV
GHHHHHH (서열번호 9)

[0071]

[0072] 상기 gag 서열은 KKK가 VDESF로의 서열 변화[상기 밑줄쳐 나타냄]를 가져 gag p17의 C-말단 방향의 잠재적인 프로테아제 민감성 부위가 제거되고 도 6은 당해 변이체 형태가 대부분 분해되지 않은 H쇄와 함께 제조됨을 보여준다[레인 3에서 저분자량 밴드는 "배경 오염물"이다 - 도 7 참조].

[0073]

하나의 특정 양태에서, 본 발명은 분비된 연결된 gag p17 + p24 단백질의 단백질분해 절단을 차단하는 상기 정의된 KKK 서열에 대한 변화를 갖는 gag p40[p17 + p24]의 변이체를 포함한다.

[0074]

바람직한 HIV nef 항원에 연결된 항체. 본 발명은 수지상 세포에 대한 HIV 항원을 표적화하는 하나의 바람직한 백신을 포함하지만 이에 제한되지 않고 여기서 최대량의 gag 항원이 최대량의 nef 항원과 연결되어 있다. 도 7 레인 4 [하기]는 적당한 L쇄 발현 플라스미드로 동시 형질감염된 [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-ViralNef] C757의 발현의 부분 정제된 생성물을 보여준다. C757의 성숙한 H쇄 서열[nef 컨센서스 클레이드 (Consensus Clade) B 잔기는 이탈릭체이고 연결 제한 부위 암호화된 잔기는 밑줄쳐져 있고 유연성 링커는 볼드체이다]은 다음과 같다:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGFSLSTGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDCKRYNPNSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPFVFLAPCS
RSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFEGGGSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKASQTPNTISVPTNNSTPTNNNSNPKPNPASMGKKWSK
RSVVGPTVDRMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEVEGFPVRPQVPLR
PMTYKGALDLSHFLKEKGLEGILYYSQRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFLKLP
VEPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDDPEREVLWVKFDSSLAFHHMARELHPEYYKDC (서열번호
10)

[0075]

[0076] 도 7에 나타낸 항체-항원 생성물 분석은 동일한 적당한 L쇄 발현 작제물과 함께 293F 세포로 일시적으로 동시 형질감염된 다양한 H쇄-항원 작제물을 보여준다. 각각의 레인은 과량의 단백질 A 비드에 결합되고, PBS + 1M NaCl로 2회 세척되고 20mM HCl로 용출되고 건조되고 환원 SDS PAGE 샘플 완충액에 용해되고 쿠마시 블루 염색과 함께 환원 SDS PAGE에 의해 분석된 5ml의 형질감염 세포 상청액[3일 생산]으로부터의 생성물을 나타낸다. 당해 기술은 예상된 H쇄 생성물의 온전성에 대한 평가를 가능하게 할 뿐만 아니라 항체-항원 생성물의 상대적 생산 수준의 평가를 허용한다. 상대적 생산 수준의 문제는 백신 생산 비용이 주로 대규모 포유동물 세포 발효 시스템에서 온전하게 분비된 백신의 수율에 의존하기 때문에 매우 중요하다. 발현 수준이 대안적인 백터 시스템을 통해 크게 증가될 수 있지만 당해 백터는 특히 포유동물 세포 계놈내 통합되는 경우 증진된 전사 및 고생성 형질감염된 세포 클론의 선별을 유리하게 하는 DNA 요소를 함유하고 이를 방법은 이를 추가의 방법을 적용하는 것 없이 우수한 수율로 온전한 상태로 분비되는 생성물을 발현하는 출발 작제물에 의해 크게 보조된다. 형질감염된 포유동물 세포로부터 분비된 항체-항원 융합체 생산의 거대 변화는 이전의 특히 문헌[코헤신-도케린 및 DCIR]에 널리 보고되었고 이를 데이터는 생산 수준이 항체 비히클[가변 및 불변 영역]과는 대부분 무관하고 오히려 항원 자체의 고유 성질이다. 따라서 도 7 레인 4는 [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-ViralNef]의 매우 효율적인 생성을 보여주고 이는 QTPNTISVPTNNSTPTNNNSNPKPNP를 통해 연결된 nef 컨센서스 클레이드 B 항원에 융합된 항체의 상기 배위가 매우 유리한 것임을 보여준다.

[0077]

특정 바람직한 HIV gag 및 nef 항원에 연결된 항체. [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-ViralNef] C758은 상기 제시된 변이체 gag p40 항원에 직접적으로 인접하여 첨부된 nef 컨센서스 클레이드 B 항원을 갖는다[연결 잔기는 밑줄쳐져 있고 유연성 링커 서열은 볼드체이다]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGFSLSTGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDCKRKNPNSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGGYFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYPPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVDVSSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASQTPNTISVPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRLPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDSEFAQQAADTGSNQVSQNYPIVQNIQGQMV
HQAISPRTLNAWVKKVEEKAFSPEVIPMFSASEGATPDLNMLNTVGHHQAAMQMLKETINEAAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAQSEVKNWMTETLLVQANPDCCKTILKALGPGATLEEMMTACQGV
GGPASMGKWSKRSVVGWPTVREMRRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEE
VGFVPRPQVPLRPMTYKGALDLHFLKEKGGLEGLIYSQKRQD
PLTFGWCFLKLPVPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDPPEREVLWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKD

[0078]

C (서열번호 11)

[0079]

도 7 레인 5는 발현 플라스미드가 분비된 생성물로서 매우 불량하게 발현되는 적당한 L쇄와 동시 형질감염되는 경우 당해 H쇄 항원 융합체의 합성을 지시함을 보여준다. 레인 6-9는 인접하고/하거나 원거리 유연성 링커 서열과 연합된 nef 컨센서스 클레이드 B 항원 암호화 서열 삽입부를 갖는 L쇄 발현 플라스미드 및 H쇄-gag 발현 작제물로 동시 형질감염된 293F 세포로부터 분비된 생성물을 보여준다. 유연성 링커 서열의 부가는 온전한 항체-gag/nef 융합체 백신의 분비를 촉진시킨다. 고수준의 백신 제조를 위해 바람직한 하나의 작제물은 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] C791 [레인 9 참조]이다. 당해 포유동물 발현 시스템에서 항체-항원 융합체의 상대적 수준은 항체 V-영역과 대부분 무관하기 때문에, 상이한 DC 수용체를 표적화하는 항체-gag/nef 항원 백신은 [-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis]가 이들의 H쇄 C-말단에 부착되는 경우 생성에 유사한 이점을 가져야만 한다.

[0080]

레인 6 H쇄는 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-Viralgag-p40-f4-nef] C767이다[연결 잔기는 밀줄쳐져 있고 유연성 링커 서열은 볼드체이고 항원 잔기는 이탤릭체이다]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGFSLSTGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDCKRKNPNSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGGYFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYPPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVDVSSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASQTPNTISVPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRLPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDSEFAQQAADTGSNQVSQNYPIVQNIQGQMV
HQAISPRTLNAWVKKVEEKAFSPEVIPMFSASEGATPDLNMLNTVGHHQAAMQMLKETINEAAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAQSEVKNWMTETLLVQANPDCCKTILKALGPGATLEEMMTACQGV
GGPNTGSITVAATAPTVPTVNPATPSAAAGPASMGKWSKRSVVGWPTVREMRRAEPAADGVGAVSRDLE
KHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEEVGFVPRQVPLRPMTYKGALDLHFLKEKGGLEGLIYSQKRQD
ILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFLKLPVPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDPPER
EVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDC (서열번호 12)

[0081]

레인 7 H쇄는 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-p17-nef-f4-p24-6xHis] C790 C767이다[연결 잔기는 밀줄쳐져 있고 유연성 링커 잔기는 볼드체이고 항원 잔기는 이탤릭체이다]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGFSLSTGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDCKRKNPNSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGGYFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYPPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVDVSSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASQTPNTISVPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRLPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDSEFAQQAADTGSNQVSQNYPIVQNIQGQMV
VSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEEVGFVPRQVPLRPMTYKGALDLHFLKEKGGLEGLIY
SQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFLKLPVPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHG
MDDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCFTNGSITVAATAPTVPTVNPATPSAAQFAQQAAD
TGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAIISPRTLNAWVKKVEEKAFSPEVIPMFSASEGATPDLNMLNTV
GGQAAAMQMLKETINEAAEWDVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQGWMTHNPPIPVGEI
YKRWIILGLNKIVRMYSPSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAQSEVKNWMTETLLVQANPDC
TILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHHH (서열번호 13)

[0083]

레인 8 H쇄는 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-p24-6xHis] C797 C767이다[연결 잔기는 밀줄쳐져 있고 유연성 링커 서열은 볼드체이고 항원 잔기는 이탤릭체이다]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGSLSSTSGMGLSWIRQPSKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGYGFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNATKPKREEQFNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSGKASQTPNTISVTPNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLPGGKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLETSSEGCRQILGQLOPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHORIEIKDTKEALDKIEEEQNKSDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKPVDMGGKW
SKRSGVWGPVRRMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEEVGFVPRPQVP
LRPMTYKGALDLSHFLKEKGLEGGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEGENNSLLHMPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCFTNGSITV
TGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISSPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALESEGATPQDLMNTLNTV
GGHQAMQMLKETINEEAAEWRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQIGWMTHNPPIPVGEI
YKRWIILGLNKIVRMYSPSTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCK
TILKALGPATLEEMMTACQGVGHHHHH (서열번호 14)

[0085]

[0086] 레인 9 H쇄는 [mAnt i-DCIR_9E8_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] C791 C767이 다[연결 잔기는 밑줄쳐져 있고 유연성 링커 잔기는 볼드체이고 항원 잔기는 이탤릭체이다]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGSLSSTSGMGLSWIRQPSKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGYGFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNATKPKREEQFNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSGKASQTPNTISVTPNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLPGGKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLETSSEGCRQILGQLOPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHORIEIKDTKEALDKIEEEQNKSDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKPVDMGGKW
SKRSGVWGPVRRMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEEVGFVPRPQVP
LRPMTYKGALDLSHFLKEKGLEGGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEGENNSLLHMPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCFTNGSITV
AATAPTVPTVATPSAAQFAQQAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISSPRTLNAWVKVVEEKAF
SPEVIPMFSALESEGATPQDLMNTLNTVGGHQAMQMLKETINEEAAEWRVHPVHAGPIAPGQMREPRGS
DIAGTTSTLQEIQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTL
RAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCK TILKALGPATLEEMMTACQGVGHHHHH (서열번호 15)

[0087]

[0088] 상기 단백질의 CHO-S 세포 생산에서 격심한 발효 조건하에 검출된 잔기 분해를 제거하기 위해 시험된 추가의 변형은 밑줄치고 볼드체이며 이탤릭체로 강조하여 보여지는 KKK의 NKQ로의 변화로 하기에 나타낸다:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFGSLSSTSGMGLSWIRQPSKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYYGYGYGFDWVGAGTTVTVSSAKTKGPSVFLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEFEGGSPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNATKPKREEQFNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSGKASQTPNTISVTPNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLPGGKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLETSSEGCRQILGQLOPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHORIEIKDTKEALDKIEEEQNKSDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKPVDMGGKW
SKRSGVWGPVRRMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSNTAANNADCAWLEAQEEEEEVGFVPRPQVP
LRPMTYKGALDLSHFLKEKGLEGGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEGENNSLLHMPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCFTNGSITV
AATAPTVPTVATPSAAQFAQQAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISSPRTLNAWVKVVEEKAF
SPEVIPMFSALESEGATPQDLMNTLNTVGGHQAMQMLKETINEEAAEWRVHPVHAGPIAPGQMREPRGS
DIAGTTSTLQEIQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTL
RAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCK TILKALGPATLEEMMTACQGVGHHHHH (서열번호 16)

[0089]

[0090] 최대 항원 에피토프와의 특정 gag-nef 항원 융합체는 효율적인 분비/생성 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다. 바람직한 유연성 링커 서열로 플래킹된 nef 항원이 삽입 또는 부착된 gag p40의 변이체는 특히 양호하게 생성되고 분비되는 것으로 밝혀졌다. 본원 명세서에 기재되고 셀룰로스 분해 유기체로부터 수득가능한 유연성 링커 서열이 온전한 항원 및/또는 항체-항원 융합 단백질로서 연결된 항원의 분비를 촉진시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0091]

항원 암호화 서열: C757 항원 영역의 DNA 서열은 다음과 같다[볼드체 서열은 연결 부위 또는 종료 코돈이다]:

GCTAGCATGGGAGGCAAATGGAGTAAAAGAAGTGTGTGGGCAACTGTGAGAGAAAAGATGAGAA
GGGCTGAACCAAGCCGCTGATGGTAGGTGCTGTGTCACGAGATCTGGAAAAACACGGAGCAATAACATC
CTCTAATACCGCCGAAATAACCGAGACTGTGCTGGCTGAGCTCAAGAAGAAGAAGTCGGATT
CCCGTGCACCCCAAGTCCCCCTCAGACCAATGACTTATAAGCGCTCTGGATCTTAGCCTTTCT
AAGAAAAAGGAGGACTTGTGAGGACTTATTACACAAAAAGACAAGACATCCTGATTTGTGGGTATA
TCATACCTCAAGGTTATTCCCCAGACTGGCAAAATTATACTCCTGGACCCGGCTTCGATATCCCTTAC
TTTGGATGGTGTCTTAAACTTGCTCCGTCGAACCTGAAAAAGTAGAAGAACAAATGAAGGGCGAAA
ATTCACTGCTCCACCCATGTCACTGCACGGAATGGATGACCCGAACCGCAAGTTCTGGTATGGAAATT
TGATTCAAGACTTGCTTTACACATGGTAGAGAACTTCACCCGAATATTAAAGACTGTTGA
(서열번호 17)

[0092]

C791 링커 및 항원 암호화 서열은 다음과 같다[볼드체 서열은 연결 부위 또는 종료 코돈이다]:

GCTAGTCAGACCCCCCACCACCATCAGCGTGACCCCCACCAACAACAGCACCCCCACCAACAACAGCA
ACCCCCAAGCCAACCCCC**GCTAGC**TGAGATGGGTGCGAGAGCCTGAATATTAGCGGTGGGAAATTAGA
TAGATGGGAAAAAAATTCTGGTAAAGGCGAGGGGAAAGAAAAAAATATAAAACATATAAGTATGGCA
ACAGCGGAGCTAGAACGATTCAGCTTAATCTCGCTGTAGAGAACATAGAGCAGGCTGTAGACAAATAC
TGGGACAGCTACAACCATCCCTCAGACAGGATCAGAAGAACCTAGATCATTATAAACTACAGTAGCACAC
CCTCTATTGTGTGCATCAAAGATAGAGATAAAAGACCCAAGGAAGCTTAGACAAGATAGAGGAAGAG
CAAACAAAAGTGTGATACCGTGACCCCCCAGCCCGACCCCCAGCCGACATCTGGGACACCATCTGG
CCCCCAACGGCCACCAACGGCGCTGACATGGGAGGCAAAATGGAGTAAAGAAGTGTGTGGGTTGGCC
AACTGTGAGAGAAAAGATGAGAAGGGCTGAACCGAGCCGTGATGGTGTAGGTGTGTCAGAGATCTG
GAAAAACACGGAGCAATAACATCTCTAAACCGCCGAAATAACCGAGACTGTGCGCTGGCTGAAGGCTC
AAGAAGAGAAGAAGAAGTGGGATTCCCCGTCGAGGCGGAAAGTCTTCTGAGACCAATGCTTATAAAGGGC
TCTGGGAGCTTGGGACTCTTCTAAAGAAAAGAGGAGACTGGAGGACTTCTGGAGGACTATTATTACAAAAAAAGACAA
GACATCTCGATTGTGGGTATATCATACTCAAGGTTATTCCAGACTGGCAAATTATACTCTCGAC
CCGGCATTCGATATCCCTTACCTTGGTGTGCTTAAACTGTGCTCCCGTGAACCTGAAAAGTGA
AGAAGCAAAATGAAGGCGAAAATATTACTGTCCTACCCATGTACTGACGCGGAATGGTGTAGACCCCGA
CCGGAAGTCTCTGGTATGAAAATTGATTAACAGACTGCTTCTACCATGCTGAGAACATTCTACCCCG
AATATTATAAAGACTGTGAATTACCAACGGCAGCATCACCGTGGCCGCCACGCCACCGTGACCCCC
CACCGTGAAACGGCACCCCCAGCGCCGCAATTCCGACACAGCAGCAGCTGACACAGGACACAGCAT
CAGGTGAGCAGCAAAATTACCCATTAAGTGTGCAAGAACATCCAGGGGCAATGTACATCAGGCCATACCA
GAACCTTAAATGATGCTGTTAAAGTAGTAAAGAGAAGGGCTTCAGCCCAAGAGTATACCATGTTTCT
AGCATTATCAGAAGGAGCCACCCCCACAAGATTAAACACCATGCTAAACACAGTGGGGGACATCAAGCA
GCCATGCAAATGTTAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGAGAATGGGATAGAGTGCATCCAGTGCTG
CAGGGCTATTGACCCAGGCCAGTGGAGAAGAACAGGGAAGGGATGACATAGCGGAAACTACTAGTACCT
TCAGGAACAAATAGGTGATGACACATATAACCCATCTCCAGTAGGAGAAATCTATAAAAGGTGATA
ATCCTGGGTTAAATAAAGTAGAAGAATGTATAGCCCTACAGCATTCTGGACATAAGACAAGGACCAA
AGGAACCTTGTAGAGACTATGTAGACCGATTCTATAAAACTCTAAGAGCCGAGCAAGCTCACAAGAGGT
AAAAAAATTGGATGAGCAGAACCTTGTGTGTCAAAATGCGAACCCAGATTGTAAGACTATTAAAACCA
TGGGACCCAGGAGCAGCAGACTAGAAGAAATGTGACAGCATGTCAGGGAGTGGGGCATCACCACATCACCAC
ACTGA (서열번호 18)

100 **한국교**

하기의 질시에는 몬 발명이 HIV 및 다른 항원을 CD40을 통해 사람 DC로 표적화시킬 수 있음을 보여준다. 강력한 활성화 항-CD40 모노클로날 항체의 생성. 마우스를 마우스 IgG2b-사람 CD40 융합 단백질로 면역화시키고 이어서 주입부로부터 유출된 림프절 기원의 B 세포는 하이브리도마로서 불멸화시킨다. CD40 cDNA로 형질감염된 293F 세포에 대한 FACS에 의해 검출되는 바와 같은 항-CD40 반응성 항체를 분비하는 35개 하이브리도마 기원의 상청액은 사이토kin 분비 유도를 위한 사람 수지상 세포의 밤새 배양에서 시험하였다. 도 8은 CD40과 결합하고 활성화시킬 수 있는 항-CD40 항체의 서브세트를 검출하도록 디자인된 상기 유형의 스크린의 예를 보여준다. 당해 데이터 세트는 특히, 2개의 하이브리도마 12E12 및 9A11이 DC를 분비된 IL-12p40으로 지시하는데 강력하다. 12E12 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 cDNA는 표준 클로닝을 사용하여 유래되고 서열분석 기술 및 가변 영역은 사람 IgG4 불변 영역상으로 이식된 마우스 12E12 가변 영역을 발현하는 벡터내로 유전자조작된다.

C269 rAB-pIRES2[mant i-CD40_12E12.3F3_K-V-hIgGK-C] 하기 DNA 서열은 키메라 경쇄 암호화 영역 및 아미노산 서열, 이밸류체로 나타낸 마우스 가변 영역을 갖는 예측된 분비된 성숙한 경쇄를 보여준다

ATGATGTCCTGCTAGTCCTGGTCTCTGGTCTGTTCAAGGTACAGATGTATCCAGA
TGACACAGACATCCTCCCTGTCGCTAGGAGACAGTCACCATCAGTGCAGTCAGTC
GGGCATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAACCCAGATGGAACCTGTTAAACTCTGATATTAC
ACATACATTAACTACAGGAGTCCCCTACAGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGATTATTCCTCA
CCATCGGCAACTGGAACCTGAAGATAATTGCCACTTACTATTGTCAAGCAGTTAAAGCTTCCCTCCGAC
GTTCTGGTGGAGGGACCAAACTCAGGAGATAACACAGAACTGTGCTGCACCATCTGCTCTATCCTCCGAC
TCTGATGAGGACTGTAACATGCTGAACCTGCTCTGGTGTGCTCTGTGAACATCTCTATCCAGAGGG
CCAAAGTACAGTGGAAAGGGATAACAGCCCTCCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
CAGCAAGGACACGACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTCAGGAAACACAA
GTCTGATGCGCAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCCGGTGTGACAGGAGAGTGT
GTTAGD1QMTQPTTSSLSASLGDRTVITSCASQG1SYLNLYQOKPDTGVTLI1Y7TS1LHSGVSPRSFSGS
GSGTDYSLT1GNLEPEDIATYYCQQFNKLPPTFGGGTKEI1KRTVAAPSVF1PPPSDEQLKSGTASVVC
LNNFYFREAKVQWVKDNLQSGNSQESVTEQDSKDKSTYLSSTLTLSKADYEHKVKVYACEVTHQGLSSPV
TKSENDEC (설명 참조 12)

TKSFNRGEC (서열번호 19)

C230 rAB-pIRES2[mant i-CD40_12E12.3F3_H-V-hIgG4H-C] 하기 DNA 서열은 키메라 중쇄 암호화 영역 및 아미노산 서열, 이밸리체로 나타낸 마우스 가변 영역을 갖는 예측된 분비된 성숙한 경쇄를 보여준다.

ATGAACCTGGGCTCAGCTTGATTTCTTGTCTTGTAAAAAGGTGTCAGTGTGAAGTGAAGCTGG
 TGGAGTCTGGGGAGGCTTACTGCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAACCTCTGGATTAC
 TTCAGTGACTATTACATGATTGGGTCGCCAGACTCCAGAGAGAGGCTGGAGTGGGTGCGCATACATT
 AATTCTGGTGGTGTGACCTATATCCAGACACTGTAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
 CCAAGAACACCCCTGTACCTGCAATGAGCGGTGAAGTCTGAGGGACACAGCCATGATTACTGTGCAAG
 ACGGGGGTTACCGTCCATGCTATGGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCAGCCAAA
 ACGAAGGGCCCATCCGTCTCCCCCTGGGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCGAGAGCACAGCCGCCCTGG
 GCTGCCCTGGTAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGGACTCAGGGCCCTGACCGAGCG
 CGTGACACCTCCCGCTGCTCACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
 TCCAGCAGCTTGGCAGGAAGACCTACACTGCAACGTAAGATCACAGGCCAACACAAAGGTGGAC
 AGAGAGTTGAGTCCAAATATGGGCCCCATGCCACCCCTGCCACCTGAGTCAGGGTCAAGGGGACCATC
 AGTCTCCTGTTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACGTGGT
 GTGGTGGACGTGAGGCCAGGAAGACCCCAGGGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCCACCGTCTCT
 GCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGACTACACTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATC
 GAGAAAACCATCTCAAAAGGCAAGGGCAGCCCCAGAGCCACAGGTGACACCCCTGCCCATCCAGG
 AGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGGAGCAATGGGAGGAGAACACAATACAAGACCAAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
 TCCTCTTCCCTACAGGCTAACCGTCAAGGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTTCTTCATGCT
 CCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAACAACTACACAGAGAGGCTCTCCTGTCTCTGGTAAAGCTAG
 CTGAEVKLVESGGLVQPGGSLKLSCATSGFTSDYYMWRQTPERLWVAYINSGGGSTYPDTVKGRFTI
 RFTISRDNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYVYCARGLPFHAMDWGQGTSVTVSSAKTKGPSVFP LAPCSRSTSES
 TSESTAAVLKDFPEPVTWSNNGALTSVNGTSAKTKGPSVFP LAPCSRSTSES
 KPSNTKVDKRVESKYGPPCPCEPAPEFEGGSPVLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVQFVN
 YVDGEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPV
 VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSRLTV
 QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKAS (서열번호 20)

[0099]

[0100]

C230의 변이체는 사람 IgG4 C-말단에 융합된 항원을 갖는 CD4012E12 H쇄를 암호화하도록 조작되고, 예를 들어, C291 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_H-V-hIgG4H-C-Flex-F1uHA1-1-6xHis]는 하기에 이밸리체의 인플루엔자 HA1-1 항원 영역 및 볼드체로 나타낸 유연성 링커 서열 및 C-말단 폴리 히스티딘 태그와 함께 하기에 나타낸 서열을 갖는 H쇄를 암호화한다:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTSDYYMWRQTPERLWVAYINSGGGSTYPDTVKGRFTI
 SRDNNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYVYCARGLPFHAMDWGQGTSVTVSSAKTKGPSVFP LAPCSRSTSES
 TAALGCLVKDLYFPEPVTWSNNGALTSVNGTCAAGGTGGCAGGGTGTGGACTCCGACAGG
 TKDKRVEVKYGPCCPCEPAPEFEGGSPVLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVQFVN
 VEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPV
 VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSRLTV
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKASDTTEPATPTTFTTDTICIGYHANNSTDVTLEKNTVT
 SVNLLEDHNGKLCRLKGIAPIOLGKCNIAIGWLLGNPECDPPLVPRWSWYIVETPENSENGICYPGDFIDY
 EELREQLSSVSSFERFEIPKESWPNHNTNGVIAACSHEGKSSYRNLWLTKEGSPYPLKNSYVNN
 GKEVVLWLGIHHPPNSKEQQNLYYONENAYVSVVTSNYNRFTPEIAERPKVRDQAGRMNYWTLKPGDT
 IIFEANGNLIAPMYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECLKYVRS
 AKLRMVHHHHHH (서열번호 21)

[0101]

[0102]

또 다른 유형의 변이체 H쇄 작제물은 C450 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_H-LV-hIgG4H-C-Docker in-var1]이고 이는 이밸리체로 나타낸 C-말단 도케린 도메인 항원 영역을 갖는 하기에 나타낸 서열을 갖는 H쇄를 암호화한다:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTSDYYMWRQTPERLWVAYINSGGGSTYPDTVKGRFTI
 SRDNNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYVYCARGLPFHAMDWGQGTSVTVSSAKTKGPSVFP LAPCSRSTSES
 TAALGCLVKDLYFPEPVTWSNNGALTSVNGTCAAGGTGGCAGGGTGTGGACTCCGACAGG
 TKDKRVEVKYGPCCPCEPAPEFEGGSPVLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVQFVN
 VEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPV
 VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSRLTV
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKASNSPQNEVLYGDVNDDGKVNSTDLLKRYVLKAVSTLPSSKA
 EKNADVNDRGRVDDSDVITSLRYLIRVIEKLPI (서열번호 22)

[0103]

[0104]

따라서, 상기 및 유사한 변이체 H쇄를 암호화하는 발현 벡터는 293F 또는 CHO-S 세포에 동시형질감염시켜 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 용이하게 정제될 수 있는 항-CD4012E12-hIgG4 항체 융합 단백질을 분비할 수 있게 한다.

[0105]

당해 항체-항원 단백질은 시험판내 또는 생체내에서 사람 수지상 세포로 고효율로 항원을 전달하기 위한 벡터로서 사용될 수 있다. 항-CD4012E12-hIgG4 도케린 단백질은 또한 코헤신-항원 융합 단백질을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어: C32 Ecoli-pET28[코헤신-F1uM1-6xHis]은 하기에 나타낸 서열을 암호화하고 여기서, 인플루엔자 M1 단백질은 이밸리체로 나타낸다:

MDLDAVRIKVDTVNAKPGDTVNIQVFRSGIPSKGIANCDFVSYDPNVLEIIEIKPGELIVDPNPTKSF
 TAVYPDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITKDGVFATIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFF
 DGGVNNGDTTEPATPTTFTTDTDDLDAASLLTEVEVETYVLSIIPSGPLKAEIAQRLEDVFAFKNTDLE
 VLMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVPSERGLQRRRFVQNALNGNGDPNNMDKAVKLYRKLKREITFH
 GAKEIALSYSGALASCAGMGLIYNRMGAVITTEVAGFLVCATCEQIAIDSQHRSRHMVTTTNPRLIRHENRMV
 LASTAKAMEQMASSEQAAEAMDIASQARQMVQAMRTIGTHPSSAGLKDDLENLQAYQKRMGVQMQR
 FKLEHHHHHH (서열번호 23)

[0106]

[0107]

상기 단백질은 이.콜라이에서 가용성 단백질로서 발현될 수 있고 이온 교환 및 금속 친화성 크로마토그래피에

의해 순수한 생성물로서 제조될 수 있다. 항-CD40L12E12-hIgG4 도케린 융합 단백질과 코헤신 Flu M1 융합 단백질 간의 고도로 안정한 복합체 또는 접합체는 고친화성 도케린-코헤신 상호작용을 통해 어셈블리될 수 있다.

투여 범위의 당해 항-CD4012E12-hIgG4 도케린 - 코헤신 Flu M1 접합체를 1일 동안 사람 수지상 세포로 항온처리하고 이어서 동형 CD8+ T 세포를 첨가하고 항온처리는 수일 이상 동안 계속하였다. 이어서 세포를 면역우성 Flu M1 에피토프 58-66에 상응하는 TCR 함유 T 세포에 특이적인 HLA-A2 4량체 시약 및 항-CD8 항체로 염색시켰다. 4량체 양성 세포는 박스 게이트로 나타낸다. 당해 데이터는 0.001 ug/ml 정도로 낮은 항-CD4012E12-hIgG4 도케린 코헤신 Flu M1 접합체의 농도가 어떠한 접합체가 부가되지 않은 것보다 또는 [다음 도면 패널] 일련의 투여 범위의 대조군 IgG4 도케린 코헤신 Flu M1 접합체보다 상당히 높은 수준에서 Flu M1-특이적 CD8+ T 세포의 증식을 유발함을 보여준다. 이를 데이터는 항-CD4012E12 항체가 항원을 DC로 전달하여 항원 특이적 T 세포의 증식에 의해 나타나는 바와 같이 항원을 프로세싱하고 제공하는데 매우 능함을 입증한다.

도 9는 10 ug/ml의 투여 범위 내지 항-CD40L12-hIgG4 도케린 - 코헤신 Flu M1 접합체의 부재에 의해 유발되는 바와 같은 Flu M1-4량체 염색[수직축]에 대한 CD8+ 염색[수평축]의 FACS 분석을 보여준다.

도 10은 10ug/ml의 투여 범위 내지 대조군 hIgG4 도케린 - 코헤신 Flu M1 접합체 부재에 의해 유발되는 바와 같은 Flu M1-4량체 염색[수직축]에 대한 CD8+ 염색[수평축]의 FACS 분석을 보여준다.

CD40 결합을 보유하고 사람 경색 가변 서열과의 유사성을 증진시키도록 조작된(분비된 생성물의 발현을 증진시키기 위해 바람직한 코돈을 포함함에 의해) 변이체와 C269 (seqA) 항-CD40L/E12 경색 서열의 정렬.

***** (설별번호 24, 25, 26, 27, 28, 각각) *****

CD40 결합을 보유하고 사람 경색 가변 서열과의 유사성을 증진시키도록 조작된(분비된 생성물의 발현을 증진시키기 위해 바람직한 크도로 포함하여 이해) 베타1케와 C268 (seqA) 핸-CD4012E12 조성 서열의 저력

(서역번호 29 30 각각)

도 11은 PBMC 배양에서 항원 특이적 T 세포의 증식을 유발하기 위한 항-DC 수용체-항원 표적화 분자(TM)의 시험 결과다. 흐는 옥 보석과 같은 형태로 나오는 프로토콜은 디자인된다. 각각의 성분은 HIV 항원이 서브 톤으로 보인

2E6 PBMC는 표적화 백신의 용량 범위 및 100U/ml IL-2로 항원처리한다. 배지는 2일 마다 갈아준다. 7일째에 항원에 상응하는 웹타이드 클러스터를 각각의 클러스터 내에 웹타이드 서열에 대해 TCR 특이성을 갖는 T 세포에 의한 IFN γ 생성을 유도하기 위해 첨가한다. 사이토킨 분비를 차단하는 웹타이드 제제와 웹타이드 클러스터와의 4시간 항온처리 후, 세포를 항-CD4, 항-CD8, 항-IL-13, 및 항-IFN γ 시약으로 염색시키고 FACS로 분석하였다.

[0116] 도 12 및 13은 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신과 함께 DC[PBMC내]를 표적화하는 효과를 보여준다 - H 쇄 조성물은 하기에 나타낸다: C818 rAB-cetHS-puro[manti-CD40_12E12.3F3_H-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-Viralgag-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] 연결 잔기는 밀줄쳐져 있고 유연성 링커 잔기는 볼드체이며 항원 잔기는 이탤릭체이다:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSYYWVRQTPEKRLWVAYINSGGGSTYYPTDTVKGRFTI
SRDNNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQGTSTVSSAKTKGPSVFPLACSRSTSES
TAALGCLVKDVFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPVALQSSGLYSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVNDHKPSN
TKVDKRVESKVYGPCCPAPPEFEGGSPVFLFPFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVVG
VEVHNNAKTPKREEFNSTYRVSVSLTVLQDWLNKEYKCKVSNKGKLPSSIEKTISKAKGQPREPVQVYTL
PPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNQOPENNYKTPPVLDSDGSFLYSLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGKASQTPNTISVTPTNNSTPTNNNSNPKPNAASLEMGARASILSGG
ELDRWEKIRLRLPGKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGILETSEGRQLLGQLOPSLQTSSEELRSLYNT
VATLYCVHQRIEKDADKIEEONKSVDTVTPTATATPSAIVTTPTATTPKPVDMGGKNSKRSVV
GWPTVRERMRRAEPAADGVGAWSRDLKEHGAITSNTAANNADACWALEAQEEEEEVGFVPRPQVPLRPMTY
KGALDLSHFLKEKGKLEGLIYSQRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEPE
KVEWANEGENNSLLHPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYYKDCETNGSITVAAATAPT
VTPTVNAATPSAQAQAAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAIASPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIP
MFSALSEGATPQDINTLNTVGGHQAAOMMLKETTNEAAEWDRVHPVHAGPIAPPQMRERPGSDIAGTT
STLQEIQGWMTNHPPIPVGIEYKRWIILGLNKKIVRMYSPTSILDQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAS
QEVKNNWMTETLLVQNNANPDCKTILKALGPATLEEMMTACQGVGHHHHHH (서열번호 31)

[0117]

도 12는 백신이 모든 gag p24 웹타이드 클러스터에 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여주고 - 시험된 심지어 최저의 백신 용량에서도 IFN γ -생산 CD4+ T 세포의 백분율이, 세포가 웹타이드로 처리되지 않은 경우보다 상당히 컸다. 도 13 [상부 패널]은 그래프 형태의 상기 데이터를 보여주고 - 수직축은 IFN γ -생산 세포의 백분율(%)을 보여준다. 하부 패널은 PBMC 배양 내 CD8+ T 세포와 유사한 데이터를 보여주고 당해 데이터는 또한 gag p24 서열을 포함하는 모든 웹타이드 클러스터가 비웹타이드 대조군보다 IFN γ -생산 T 세포의 생성을 크게 유발시킴을 보여준다. 따라서, 당해 백신은 HIV gag p24 내에 다중 애피토프에 대해 강력한 반응을 유발하였다.

[0119]

도 14는 백신이 모든 gag p17 웹타이드 클러스터에 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여주고 - 시험된 심지어 최저의 백신 용량에서도 IFN γ -생산 CD4+ T 세포의 백분율이, 세포가 웹타이드로 처리되지 않은 경우보다 상당히 컸다. 도 15는 그래프 형태의 상기 데이터를 보여주고 - 수직축은 IFN γ -생산 세포의 백분율을 보여준다[상부 패널]. 하부 패널은 PBMC 배양 내 CD8+ T 세포와 유사한 데이터를 보여주고 당해 데이터는 또한 gag p17 서열을 포함하는 모든 웹타이드 클러스터가 비웹타이드 대조군보다 IFN γ -생산 T 세포의 생성을 크게 유발시킴을 보여준다. 따라서, 당해 백신은 HIV gag p17 내에 다중 애피토프에 대해 강력한 반응을 유발하였다.

[0120]

도 16은 백신이 대부분의 HIV nef 웹타이드 클러스터에 특이성을 갖는 CD4+ T 세포의 증식을 유발함을 보여주고 - 시험된 심지어 최저의 백신 용량에서도 IFN γ -생산 CD4+ T 세포의 백분율이, 세포가 웹타이드로 처리되지 않은 경우보다 상당히 컸다. 도 17은 그래프 형태의 상기 데이터를 보여주고 - 수직축은 IFN γ -생산 세포의 백분율(%)을 보여준다[상부 패널]. 하부 패널은 PBMC 배양 내 CD8+ T 세포와 유사한 데이터를 보여주고 당해 데이터는 또한 nef 서열을 포함하는 모든 웹타이드 클러스터가 비웹타이드 대조군보다 IFN γ -생산 T 세포의 생성을 크게 유발시킴을 보여준다. 따라서, 당해 백신은 HIV nef 내에 다중 애피토프에 대해 강력한 반응을 유발하였다.

[0121]

당해 데이터는 백신[특별히 조작된 gag p17 nef gag p24 융합 단백질에 연결된 항-CD4012E12]이 심지어 낮은 용량에서도 광범위한 면역 반응, 즉 CD4+ 및 CD8+ T 세포 구획내 애피토프의 광범위한 제공을 유발할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 당해 데이터는 또한 2개의 백신 부분 [항-CD4012E12 및 유사한 특별한 성질을 갖는 기타 항체, 및 효율적인 생산과 일치하는 최대 애피토프 제공을 위해 조작된 gag-nef 항원]의 각각 - 즉, 항-CD40 성분이 기타 항원의 전달용 비히클일 수 있고 항원 성분은 기타 항-DC 수용체 비히클에 의해 전달될 수 있음을 입증한다. 당해 결과는 또한 기억 [HIV 백신이 접종된 HIV 환자] 및 순수 [PSA 항원이 접종된 정상적인 공여자] T 세포 집단 둘다로부터의 항원-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 광범위 어레이를 확장시키기 위한 CD40계 표적화의 능력을 입증한다.

[0122]

항-CD40-PSA로 표적화된 DC는 PSA 특이적 CD4+ T 세포 반응을 유도한다. 도 18은 광범위한 PSA 애피토프 어레이에 상응하는 순수한 T 세포 집단 PSA 특이적 CD4+ T 세포로부터의 확장을 유발하기 위해 PSA[전립선-특이적 항원]에 연결된 항-CD40-12E12로 구성된 백신의 능력을 시험하기 위한 프로토콜의 개요를 보여준다. 간략히 설명

하면, 정상적인 공여체로부터의 단핵구의 IFN α 와 GM-CSF와의 배양에 의해 유래된 DC는 백신과 항온처리한다. 다음 날, 세포는 새로운 배지에 놓고 동일한 공여자로부터의 순수한 CD4+ T 세포를 첨가한다. 수일 후, PSA 웨브타이드를 첨가하고 4시간 후 배양 상청액중에 분비된 IFN γ 수준을 측정한다.

[0123] 도 19는 많은 PSA 웨브타이드가 강력한 IFN γ -생산 반응을 유발함을 보여주고 이는 항-CD4012E12 및 유사한 항-CD40 제제가 항원을 DC로 효과적으로 전달하여 항원의 다중 에피토프에 대해 면역 반응의 프라이밍을 유도함을 나타낸다.

[0124] 도 20은 DC로 표적화된 항-CD40-PSA로 표적화된 DC가 PSA 특이적 CD8+ T 세포 반응을 유도함을 보여준다. IFNDC는 PSA와 함께 1 μ g의 mAb 용합 단백질로 표적화하였다. 정제된 자가 CD8+ T 세포는 10일 동안 동시 배양하였다. 세포를 항-CD8 및 PSA (KLQCVDLHV)-4량체로 염색시켰다. 세포는 HLA-A*0201 양성 건강한 공여자 기원이다. 당해 결과는 항-CD40이 PSA를 DC로 효과적으로 전달하여 이것이 PSA-특이적 CD8+ T 세포를 유발함을 입증한다.

[0125] 도 21은 DC에 의한 표적화된 흡수 및 이들의 세포 표면상으로 항원 에피토프의 제공으로부터 비롯된 항원 특이적 T 세포의 증식을 지시하는 이들의 능력에 대해 항-DC 수용체 표적화 백신을 시험하기 위한 DC 표적화 프로토콜을 기재한다. 간략히 설명하면, HIV 환자 단핵구는 IFN α 및 GM-CSF에서 3일 동안 배양함에 의해 DC로 분화한다. 백신[FP]을 이어서 자가 T 세포와 함께 10 μ g/ml을 첨가한다. 배양 10일 후, 항원 웨브타이드 클러스터를 확장된 T 세포에 첨가하고 4시간 후 세포내 IFN α 를 측정한다.

[0126] 도 22 [상부 패널]는 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능을 비교한 것이다. 항-CD4012E12 nef 백신 [녹색 막대]은 nef 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD4+ T 세포의 증식을 자극하였고, 항-CD4012E12 gag p24 [청색 막대]는 p24 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD4+ T 세포의 증식을 자극시키지만 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24는 gag p17, nef, 및 p24 웨브타이드 에피토프에 대응하는 IFN α -생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극시켰다.

[0127] 도 22 [하부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능을 비교한 것이다. 항-CD4012E12 nef 백신 [녹색 막대]은 nef 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극하였고, 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [오렌지색 막대]는 gag p17 및 nef 웨브타이드 에피토프 둘다에 대응하는 IFN α -생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극시켰다.

[0128] 도 23 [상부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph010]의 효능을 비교한 것이다. 항-CD4012E12 nef 백신 [녹색 막대]은 nef 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD4+ T 세포의 증식을 자극하였고, 항-CD4012E12 gag p24 [청색 막대]는 p24 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD4+ T 세포의 증식을 자극시키지만 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24는 gag p17, nef, 및 p24 웨브타이드 에피토프에 대응하는 IFN α -생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극시켰다.

[0129] 도 23 [하부 패널]은 항-CD4012E12 nef, 항-CD4012E12 gag p24, 및 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신 [환자 Aph002]의 효능을 비교한 것이다. 항-CD4012E12 nef 백신 [녹색 막대]은 nef 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극하였고, 항-CD4012E12 gag p24 [청색 막대]는 p24 웨브타이드 에피토프에만 대응하는 IFN α 생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극시키지만 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24[오렌지색 막대]는 gag p17 및 nef 웨브타이드 에피토프 둘다에 대응하는 IFN α -생산 CD8+ T 세포의 증식을 자극시켰다.

[0130] 이들 데이터는 항-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 백신이, 백신의 모든 3개의 항원 요소 - HIV gag p17, HIV gag p24, 및 HIV nef내에 다중 에피토프를 포함하는 T 세포 반응의 광범위한 어레이를 유발할 수 있음을 입증한다.

[0131] 하기 서열은 C515 벡터에 의해 발현된 코헤신[볼드체 잔기]- 사이클린 D1[밑줄친 잔기]의 아미노산 서열이다.

[0132] C515 이.콜라이-pET28 [Cohesin-hCyclinD1-6xHis]

MDLDAVRIKVDTVNNAKPGDTVNIPVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIEIIEIKPGELIVDPNPTKSFDD
TAVYPDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITKDGVFATIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVVEQTKQFF
DGGVNVGDTTEPATPTTPVTTPTTDDLDAASLEMEHQLLCCEVETIRRYPDANLNDRVLRAMLKAET
TCAPSVSYFKCVQKEVLPSMRKIVATWMLEVCEEQKCEEVEVFLAMNYLDRFLSLEPVKKSRQLLGGATC
MFVASKMKETIPLTAEKLCIYTNDNISRPEELLQMLLVLNKLKWNLAAAMTPHDFTIEHFLSKMPAEENKQ
IIRKHAQTFVALCATDVKFISNPMSMVAAAGSVAAVQGILNLRSPNNFLSYRLLTRFLSRVIKCDPCLRA
CQEQTIEALLESSLROAQONMDPKAAEEEEEEEEEVDLACTPTDVRVDIHHHHHH (서열번호
32)

[0134] 이.콜라이에서 제조된 Coh.Cyclin D1 단백질의 발현 및 정제.

[0135]

Coh.Cyclin D1은 카나마이신 내성에 대한 선별(40ug/ml)과 함께 37°C에서 루리아(Luria) 브로쓰(Difco)에서 200회전/분으로 전탕시키면서 중간-로그 성장 단계까지 성장시킨 이.콜라이 균주 T7 Express(NEB)에서 발현시켰다. 이어서 120 mg/L의 IPTG (Bioline)를 첨가하고 추가로 3시간 후 세포를 원심분리로 수거하고 -80°C에서 저장하였다. 각각 1L 발효로부터 이.콜라이 세포를 0.2ml의 프로테아제 억제제 칵테일 II(Calbiochem)을 갖는 50ml의 빙냉 50 mM Tris, 1 mM EDTA pH 8.0 중에 재현탁시켰다. 당해 세포를 셋팅 18(Fisher Sonic Dismembrator 60)에서 5분의 휴지기와 함께 4분 동안 냉상에서 2회 초음파처리함에 이어서 20분 동안 4°C에서 17,000 r.p.m(Sorvall SA-600)에서 회전시킨다. 50 ml의 세포 용해 상청액을 10 ml의 ANX 세파로스 비드(GE Healthcare)를 통과시킴에 이어서 관류물을 7.5 ml 160 mM Tris, 40 mM 이미다졸, 4 M NaCl pH 7.9와 함께 결합 완충액으로 조정하고 Ni⁺⁺로 하전된 5ml의 HiTrap 칼레이팅 HP 칼럼(GE Healthcare)상으로 로딩하였다. 결합된 단백질을 20 mM NaPO₄, 300 mM NaCl, 10 mM 이미다졸 pH 7.6 (완충액 A)로 세척하고 완충액 A 중의 10 내지 500 mM 이미다졸 농도 구배로 용출시켰다. 퍼크 분획물을 SDS-PAGE 겔로 분석하고 모았다. 대략적으로 15mg의 모은 용출된 코헤신-사이클린 D1 융합 단백질은 20kDa 폐길 그룹을 유리 시스테인 잔기(이는 사이클린 D1 도메인내 수개가 있다)로 부착시키는 10mg의 mPEG-MAL 20k 시약(Nektar)과 실온에서 밤새 반응시켰다. 당해 반응물의 일부는 DPBS[Gibco]에 대해 투석하고 일부는 pH 7.5로 조정하여 이어서 DTT를 실온에서 1.5시간 동안 10mM로 첨가하여 임의의 디설파이드 결합을 감소시킴에 이어서 실온에서 1.5시간 동안 25mM 요오도아세트아미드를 첨가하여 유리 시스테인 잔기를 알킬화시킴에 이어서 실온에서 1.5시간 동안 20mM DTT를 첨가하고 이어서 DPBS에 대해 투석한다. 폐길화는 단백질이 DPBS 중에 가용성으로 유지되도록 보장하기 위해 요구되고 알킬화(시험관내 항-CD40 표적화에서 단백질의 활성을 위해 필요하지 않다)는 생성물에 분자내 디설파이드 가교 연결된 형태가 부재이도록 보장하기 위해 사용된다.

[0136]

도 24. 항-DC 수용체-도케린 재조합 항체와 코헤신-사이클린 D1 융합 단백질과의 상호작용에 대한 분석. 항체-도케린 또는 항체-HIV nef 융합 단백질[20 μ g]을 100 μ l의 단백질 A-세파로스 비드 [GE Biosciences]와 항온 처리함에 이어서 DPBS로 2회 세척한다. 폐길화된[peg] 또는 폐길화되고 알킬화된 [peg alk] 코헤신-사이클린 D1 [Coh.Cyclin D1]을 첨가[20 μ g]하고 실온에서 30분 후, 상청액을 원심분리에 의해 비드로부터 분리하였다. 비드를 20 mM의 HCl로 용출시키고 용출물 및 상청액을 건조시키고 SDS.PAGE 로딩 완충액중에 재현탁시키고 환원 SDS.PAGE상에서 전개시키고 쿠마시 블루 염색으로 가시화하였다. 레인 1은 항체-도케린 + peg Coh.Cyclin D1으로 로딩된 비드로부터의 상청액을 보여주고 레인 2는 상응하는 비드 용출물이다. 레인 3은 항체-HIV nef + peg Coh.Cyclin D1으로 로딩된 비드로부터의 상청액을 보여주고 레인 4는 상응하는 비드 용출물이다. 레인 5는 항체-도케린 + peg alk Coh.Cyclin D1으로 로딩된 비드로부터의 상청액을 보여주고 레인 6은 상응하는 비드 용출물이다. 레인 7은 항체-HIV nef + peg alk Coh.Cyclin D1으로 로딩된 비드로부터의 상청액을 보여주고 레인 8은 상응하는 비드 용출물이다. 레인 9는 단독의 항체-도케린을 보여주고 레인 10은 단독의 항체-HIV nef를 보여주고 레인 11은 단독의 peg Coh.Cyclin D1을 보여주고 레인 12는 단독의 peg alk Coh.Cyclin D1을 보여준다. 화살표[상부에서 하부로]는 다음을 보여준다: 1) 고분자량의 폐길화된 형태의 Coh.Cyclin D1, 2) 항체 중쇄의 위치, 3) 비-폐길화된 Coh.Cyclin D1[이는 제제의 약 50%이다]의 위치, 4) 항체 경쇄의 위치.

[0137]

상기 분석은 항체-HIV nef가 아닌 항체-도케린이 Coh.Cyclin D1의 대부분을 효과적으로 포획함을 보여준다. 이것은 Coh.Cyclin D1 제제가 항-DC 수용체-도케린 표적화 비히클과의 복합체를 어셈블리할 수 있음을 입증한다.

[0138]

맨틀 세포 림프종(MCL)은 B-세포 비호지킨 림프종이고 이는 모든 비호지킨 림프종의 5 내지 10%를 차지하고 고령의 남성에서 주로 나타난다. 이는 통상적인 치료 후 최악의 예후, 빈번한 재발 및 비교적 짧은 생존율을 갖는 매우 공격적인 암이다. 이것은 사이클린 D1의 과발현을 유도하는 유전자 홀마크: t (11; 14) (q13; q32) 전위를 갖는다.

[0139]

G1/S-특이적 사이클린-D1(다르게는 PRAD1로도 명명됨), Bcl-1은 CDK4 및 6과 복합체를 형성함을 통해 G1 진행 및 G1/S 전이의 세포 사이클을 조절하는 기능을 한다. 발현은 G1에서는 최대 발현, S에서는 최소 발현과 함께 세포 사이클 의존성이기 때문에 성숙한 림프구에서는 정상적으로 발현하지 않는다. 따라서, 사이클린 D1을 과발현하는 세포에 대해 특이적으로 지시된 세포독성 T 세포 반응을 상승시키는 것이 매력적인 MCL 백신 접종 전략이다.

[0140]

도 25는 사이클린 D1으로부터의 중첩 웹타이드의 도식을 보여준다. 이들은 개별적인 웹타이드로서 또는 웹타이드의 풀로서 T 세포 배양물에 첨가되고, 여기서 이들은 MHC상에 제공되어 웹타이드 특이적 T 세포의 증식을 자극할 수 있다.

[0141]

도 26은 사이클린 D1-특이적 CD4+ T 세포의 시험관내 증식을 유발하기 위한 항-CD40-사이클린 D1 복합체의 능력

을 시험하기 위한 연구 디자인의 도식[좌측 패널]을 보여준다. DC를 표적화 복합체로 항온처리한 후, 염료 CFSC로 표지된 자가 CD4+ T 세포 [즉, 동일한 공여자로부터 기원하는]를 첨가하고 IL-2와 함께 추가로 8일 동안 계속 배양함에 이어서 IL-2 없이 2일 동안 휴지시킨다. 이어서, 당해 배양물을 나누고 8시간 동안 펩타이드 없이 또는 개별 사이클린 D 펩타이드로 자극시킴에 이어서 세포내 IFNg 및 IL-2(T 세포 활성화의 지표)에 대해 염색하고 FACS로 분석한다.

[0142] 당해 분석은 사이클린 D 펩타이드 P8, P16 및 P54가 펩타이드(또는 다른 사이클린 D1 펩타이드(나타내지 않음)) 없이 항온처리된 세포보다 CD4+ T 세포의 증식 생성을 상당히 크게(즉, CFSC 회석에 의해 나타남) 자극시킴을 보여준다. 따라서, 항-CD40-사이클린 D1 복합체는 이펙터 기능 표현형을 갖는 사이클린 D1-특이적 T 세포의 정상적인 공여자의 T 세포 기원의 증식을 유발하는 기능을 한다.

[0143] 도 27은 상이한 정상적인 공여체가 사용되는 것을 제외하고는 도 26에 상세히 기재된 것과 유사한 연구 및 분석을 보여주고 - 이 경우에 항-CD40-사이클린 D1 복합체는 사이클린 D1 펩타이드 P4, P43 및 P70에 특이적인 IFNg 양성 증식 CD4+ T 세포의 증식을 유발하였다.

[0144] 도 28은 CD8+ T 세포가 사용되는 것을 제외하고는 도 26에 기재된 것들과 유사한 도식 및 분석을 보여준다. 본 공여자에서, 항-CD40-사이클린 D1 복합체는 사이클린 D1 특이적 CD8+ T 세포, 특히, 풀 I 및 풀 II내에 함유된 펩타이드에 상응하는 특이성을 갖는 것들의 증식을 유발하였다.

[0145] 도 29는 동일한 공여자 기원이지만 이들 풀로부터의 개별 펩타이드로 분석된 유사한 데이터를 보여준다. 특히, 이들 T 세포는 펩타이드 P7, P8 및 P10에 대한 특이성을 나타낸다.

[0146] 본원 명세서에서 논한 모든 구체예는 본 발명의 모든 방법, 키트, 시약 또는 조성물로 실행될 수 있으며, 그 반대로도 실행될 수 있는 것으로 생각되어야 한다. 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.

[0147] 물론, 본원 명세서에 기술된 특정 양태들은 본 발명을 제한하는 것이 아닌, 예시적으로 나타내는 것이다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 다양한 구체예에 이용될 수 있다. 당업자는 통상의 실험만으로도 본원 명세서에 기술된 특정 절차들에 대한 다양한 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주되며 특허청구범위 안에 포함되는 것이다.

[0148] 본원 명세서에 언급된 모든 공개문헌 및 특허출원은 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련된 자의 수준을 나타낸다. 모든 공개문헌과 특허출원은 각각의 공개문헌 또는 특허출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고인용되는 것과 동일한 정도로 참고인용된 것이다.

[0149] 특허청구범위 및/또는 명세서에서 "포함하는"이란 용어와 함께 사용된 단수 용어의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나보다 많은"의 의미와도 일치한다. 청구의 범위에서 "또는"이란 용어의 사용은 명세서가 대체예만을 언급하는 정의 및 "및/또는"을 의미하는 정의를 지지하고 있더라도, 단지 대체예만을 언급하는 것으로 분명하게 표시되거나 또는 대체예가 호환 배타적이지 않는 한, "및/또는"을 의미하는 것으로 사용된다. 본 출원에 걸쳐, "약"이란 용어는 값이 장치의 고유 오차 변동, 값을 측정하는데 이용된 방법 또는 연구 피검체 간에 존재하는 변동을 포함한다는 것을 나타내기 위해 사용된 것이다.

[0150] 본원 명세서와 특허청구범위에 사용된 "포함하는"(및 '포함하는'의 모든 형태, 예컨대 "포함한다"), "보유하는"(및 '보유하는'의 모든 형태, 예컨대 "보유한다"), "포함하는"(및 '포함하는'의 모든 형태, 예컨대 "포함한다") 또는 "함유하는"(및 '함유하는'의 모든 형태, 예컨대 "함유한다")이란 용어들은 포괄적 또는 비제한적이며, 언급되지 않은 추가 요소 또는 방법 단계들을 배제하지 않는다.

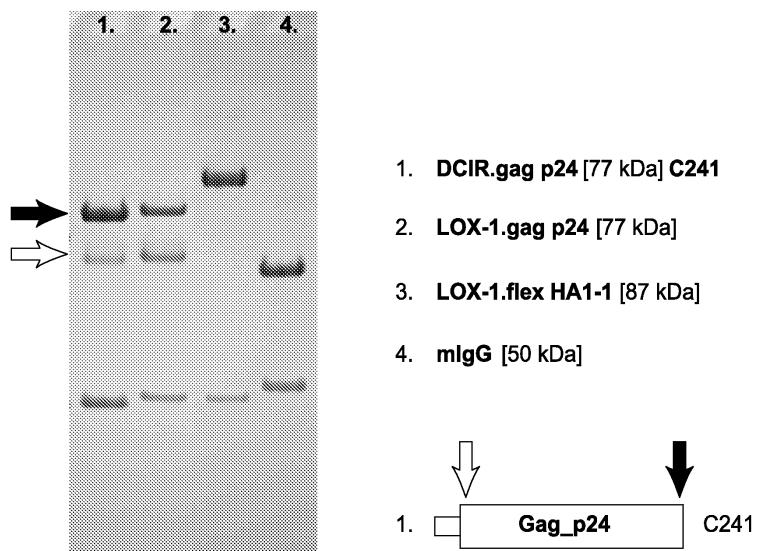
[0151] 본원 명세서에 사용된 "또는 이의 조합"이란 용어는 이 용어 앞에 열거된 항목들의 모든 순열 및 조합을 의미한다. 예를 들어, "A, B, C 또는 이의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC 또는 ABC, 및 특정 상황에서 순서가 중요하다면, BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC 또는 CAB 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 생각한다. 이 예를 계속해서 들면, 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 함유하는 조합, 예컨대 BB, AAA, MB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등도 분명하게 포함된다. 당업자는 전후상황에서 다른 분명한 언급이 없는 한, 모든 조합에서 항목 또는 용어의 수에 일반적으로 제한이 없다는 것을 이해할 것이다.

[0152] 본원 명세서에 개시되고 청구되는 모든 조성물 및/또는 방법은 본 발명의 개시에 비추어 과도한 실험없이 이루어지고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물과 방법은 바람직한 구체예를 들어 설명했지만, 본 발명의 개념, 취지 및 범위 내에서 조성물 및/또는 방법, 본원 명세서에 기술된 방법의 단계 또는 단계의 순서에서 변형이 있을 수

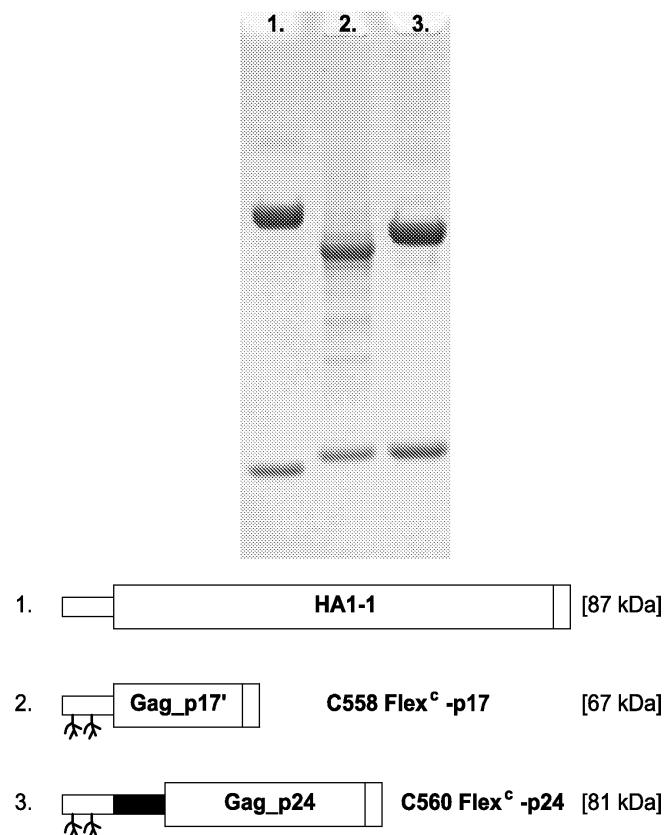
있다는 것을 당업자라면 잘 알고 있을 것이다. 당업자에게 자명한 이러한 유사한 대체물 및 변형은 모두 이하 특허청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지, 범위 및 개념에 속하는 것으로 간주한다.

도면

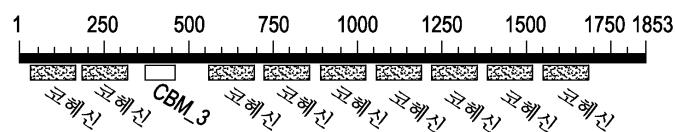
도면1



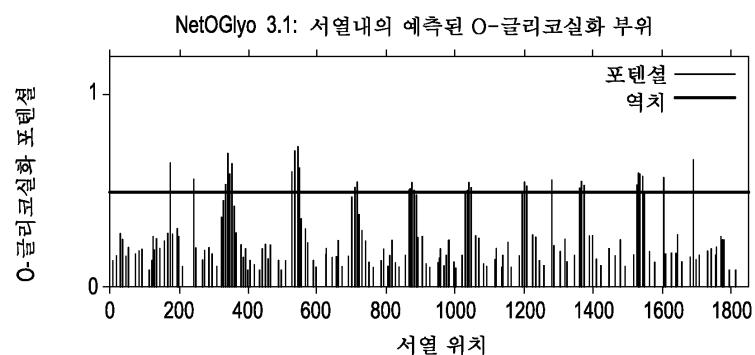
도면2



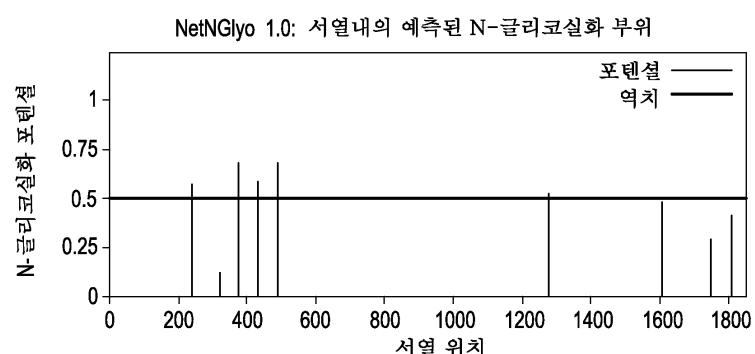
도면3a



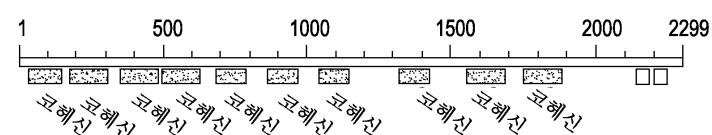
도면3b



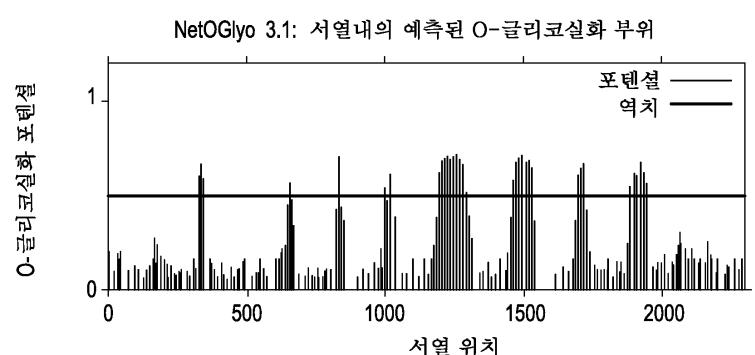
도면3c



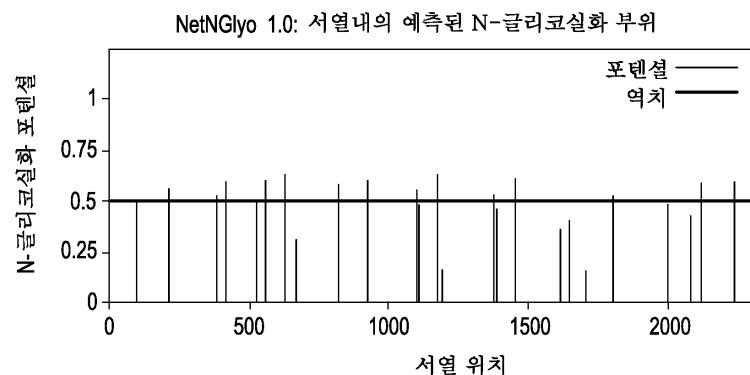
도면4a



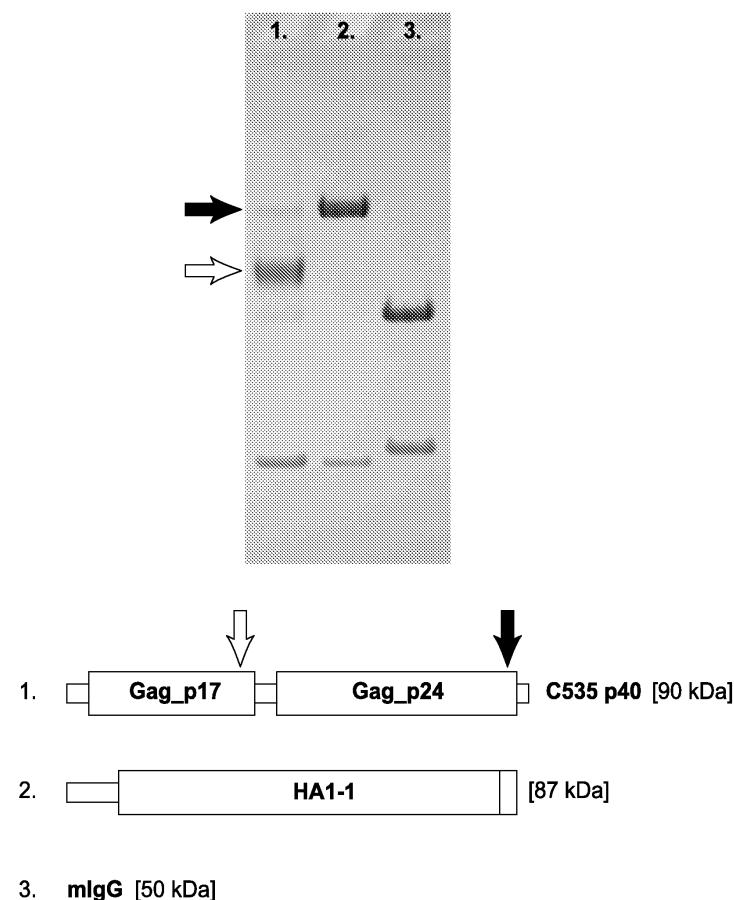
도면4b



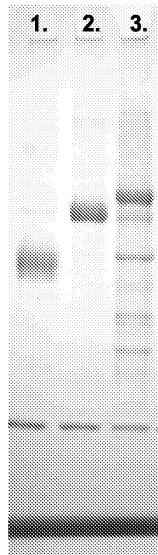
도면4c



도면5

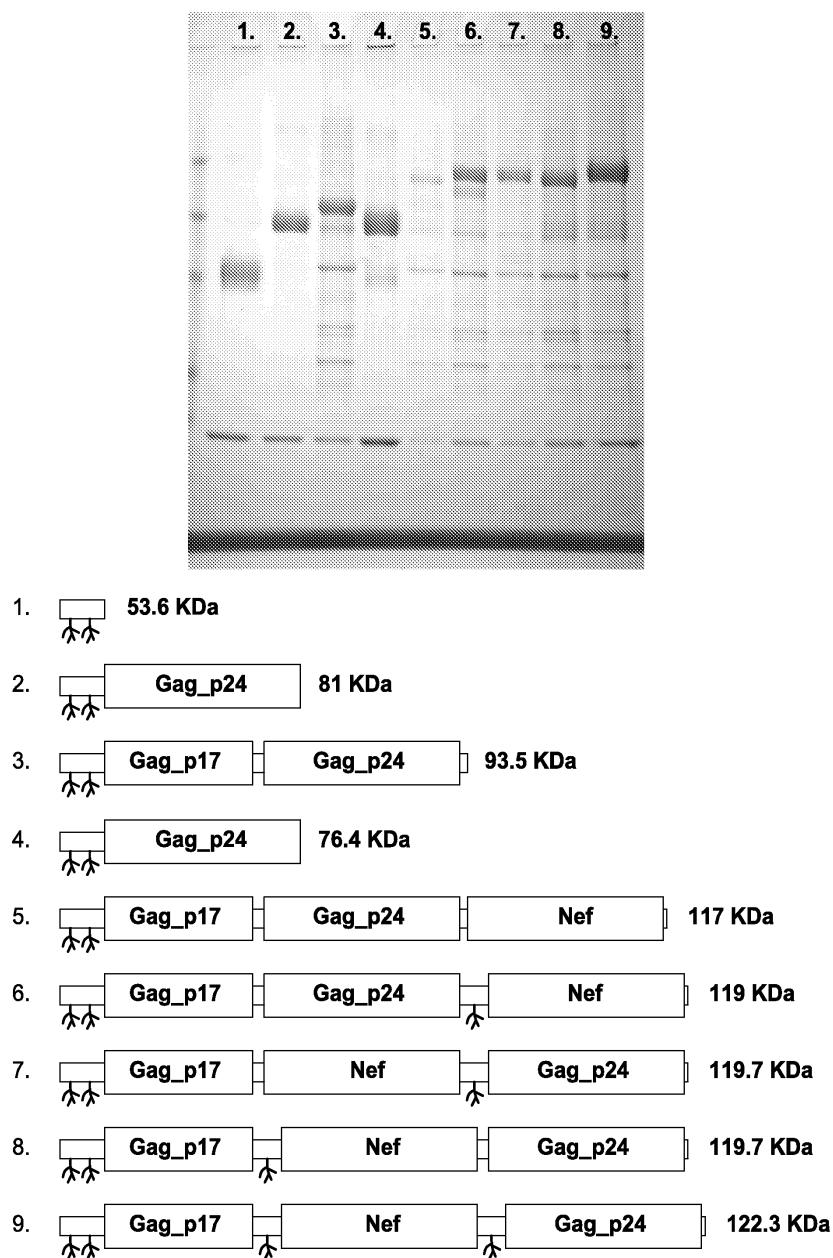


도면6



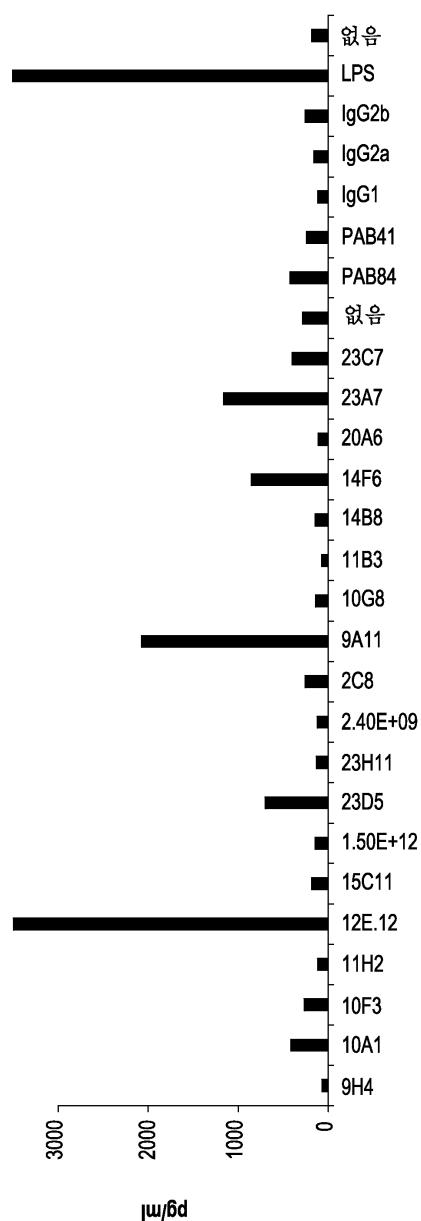
1.
53.6 KDa
2.
81 KDa
3.
93.5 KDa

도면7

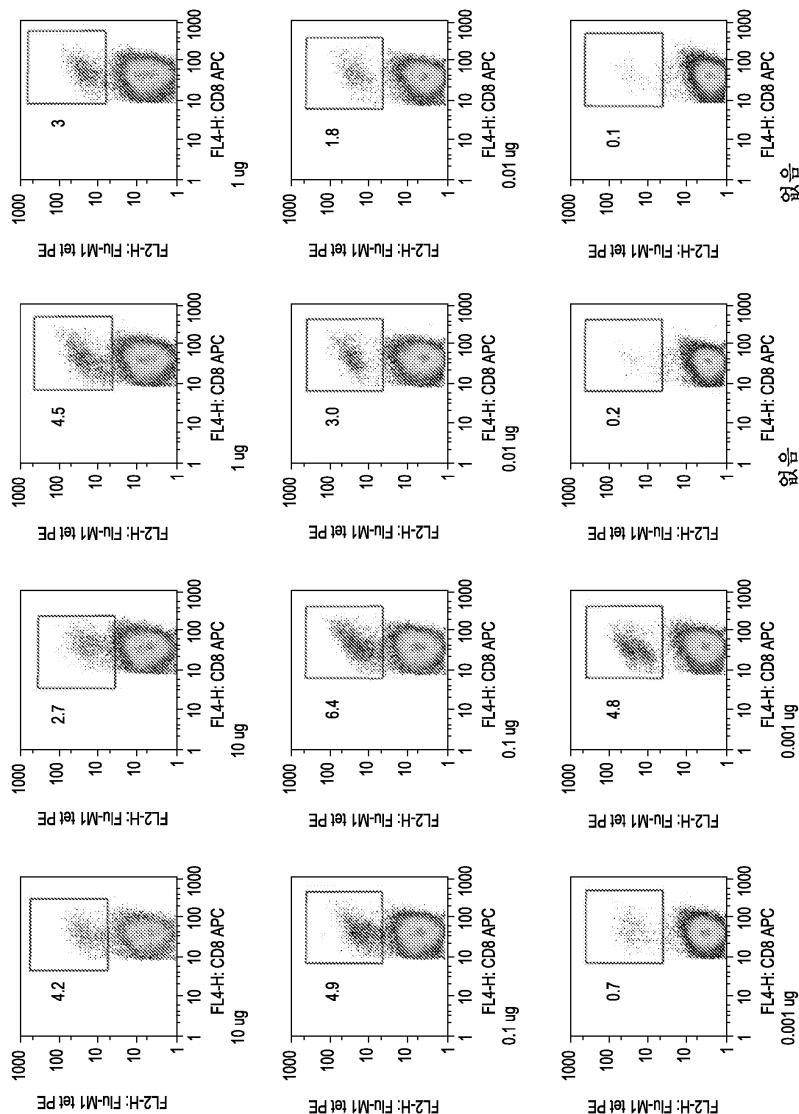


도면8

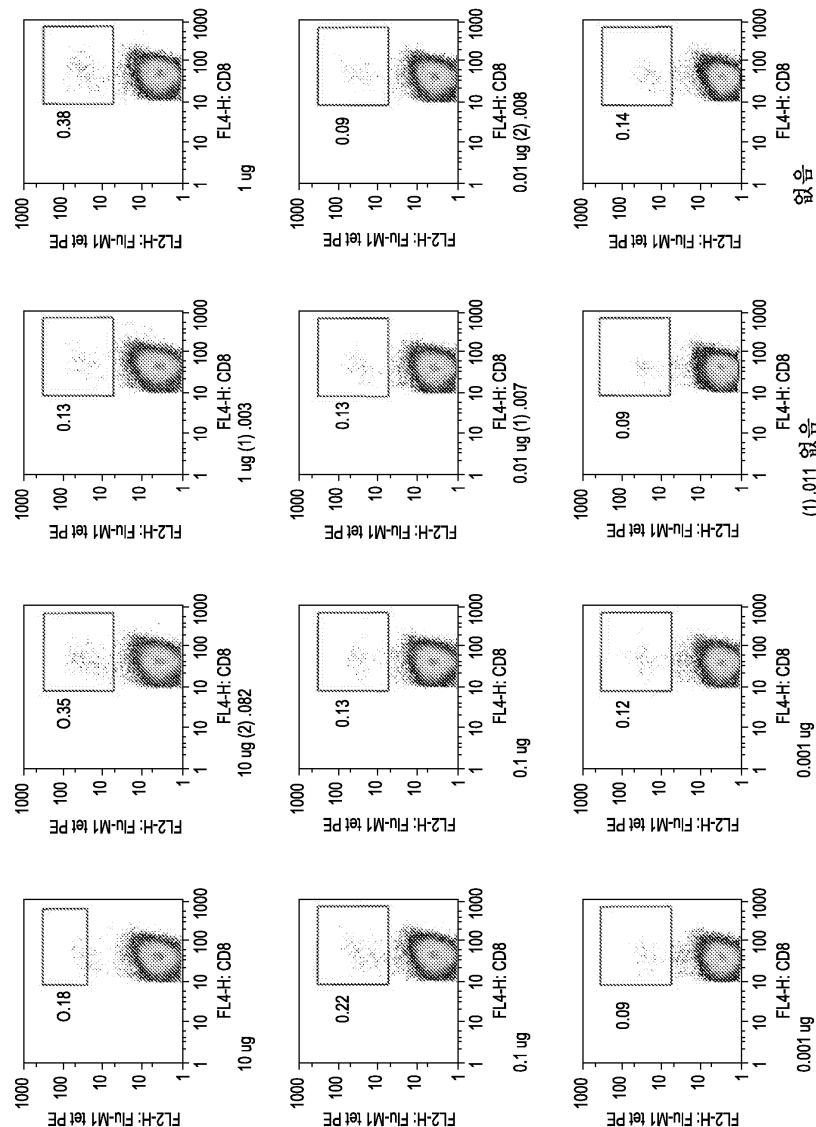
IL-12p40 유도에 관하여 DC에 미친 시험판 항-CD40 항이브리도마 상정액



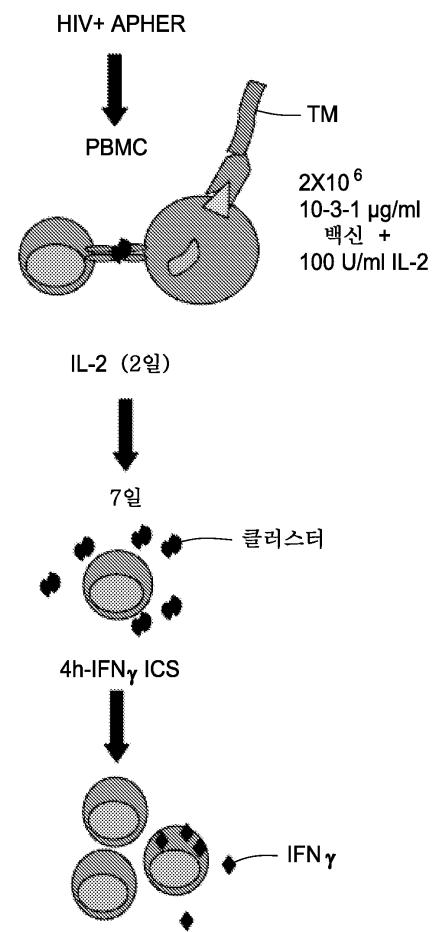
도면9



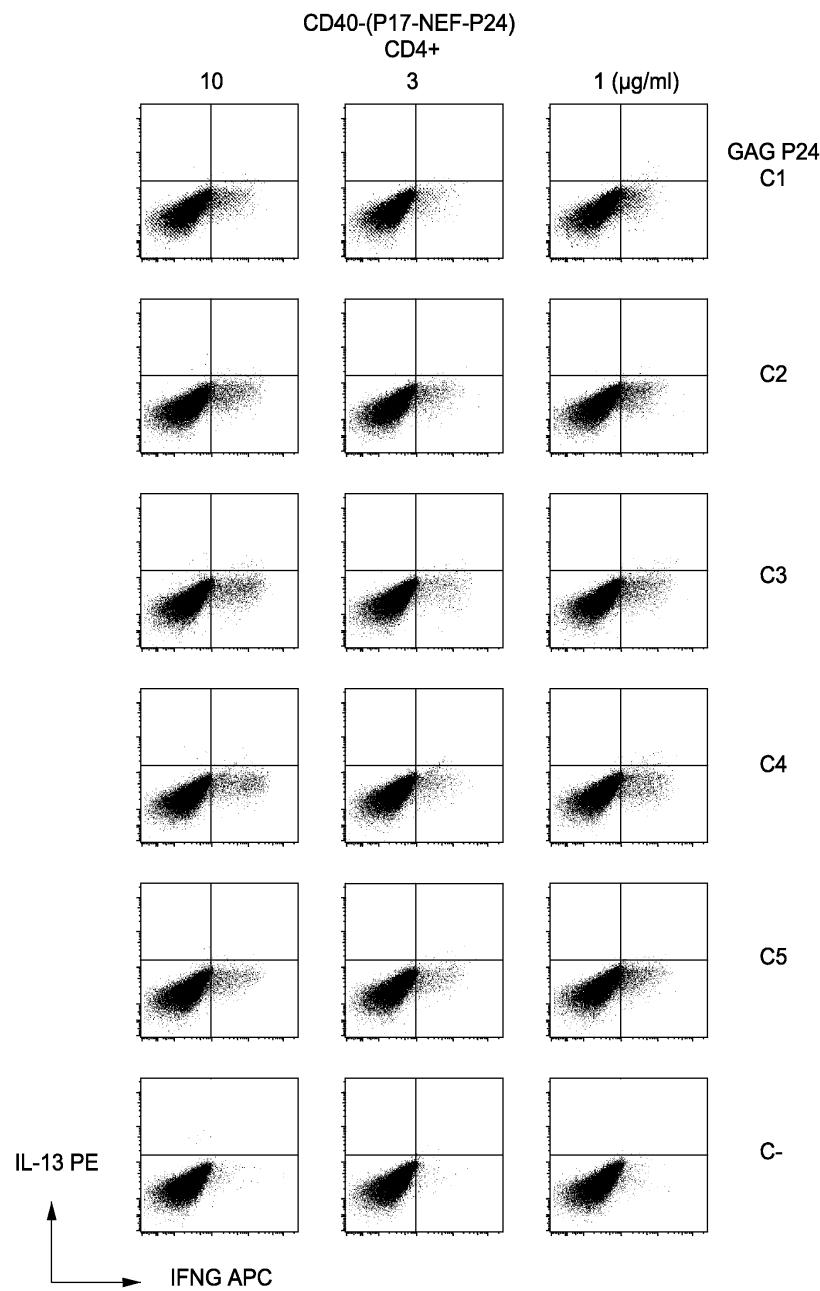
도면10



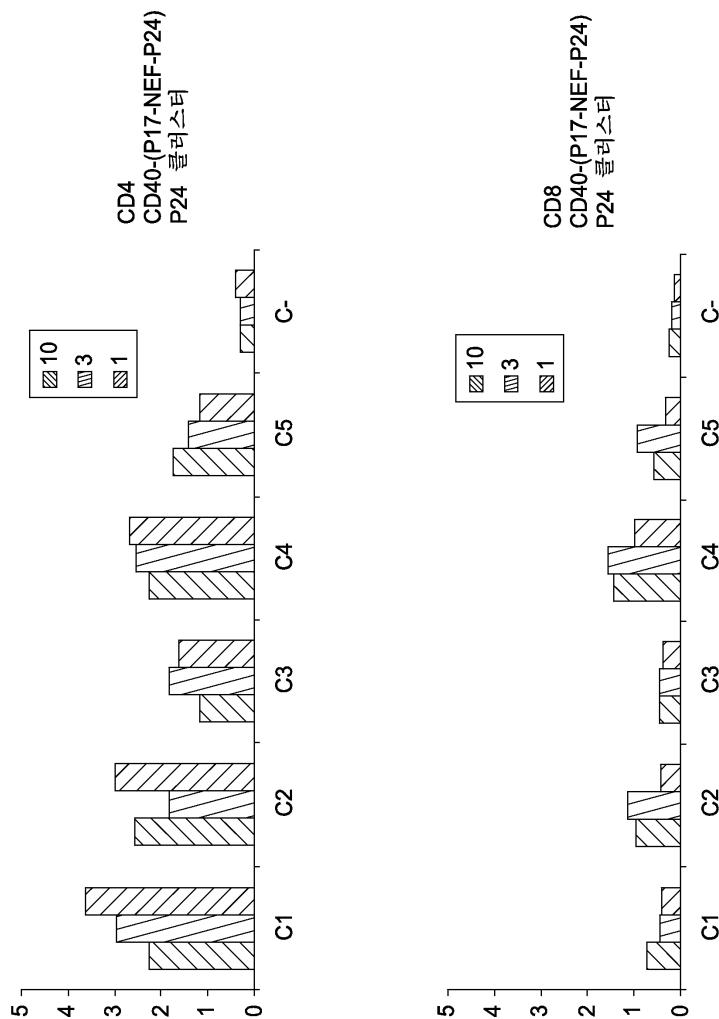
도면11



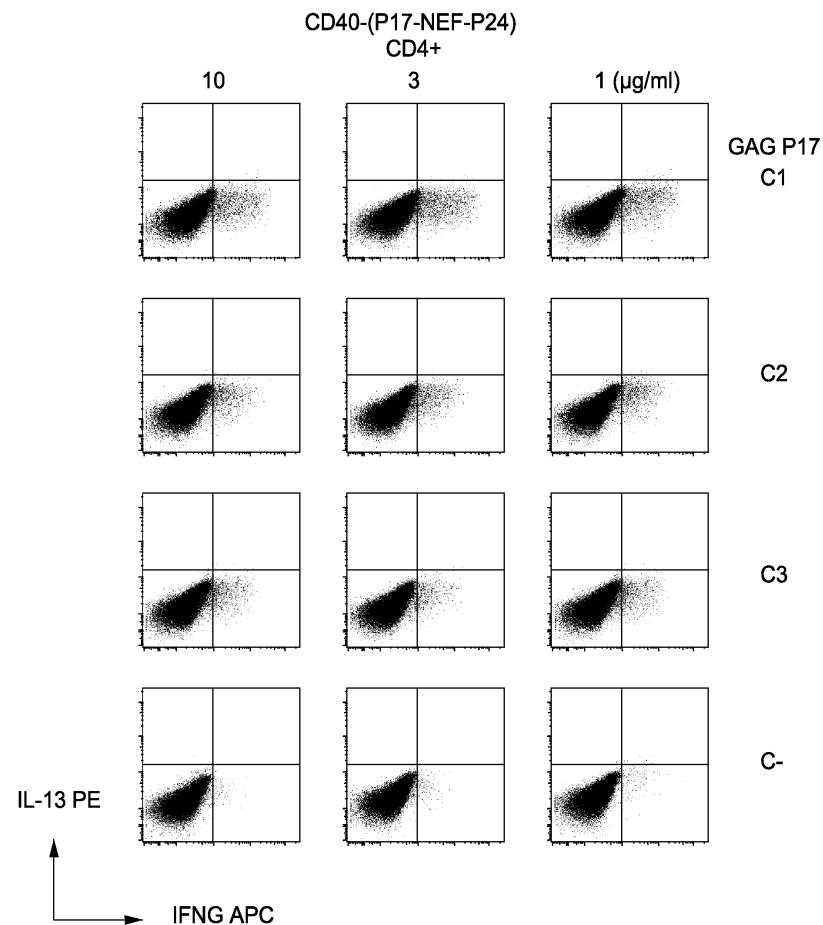
도면12



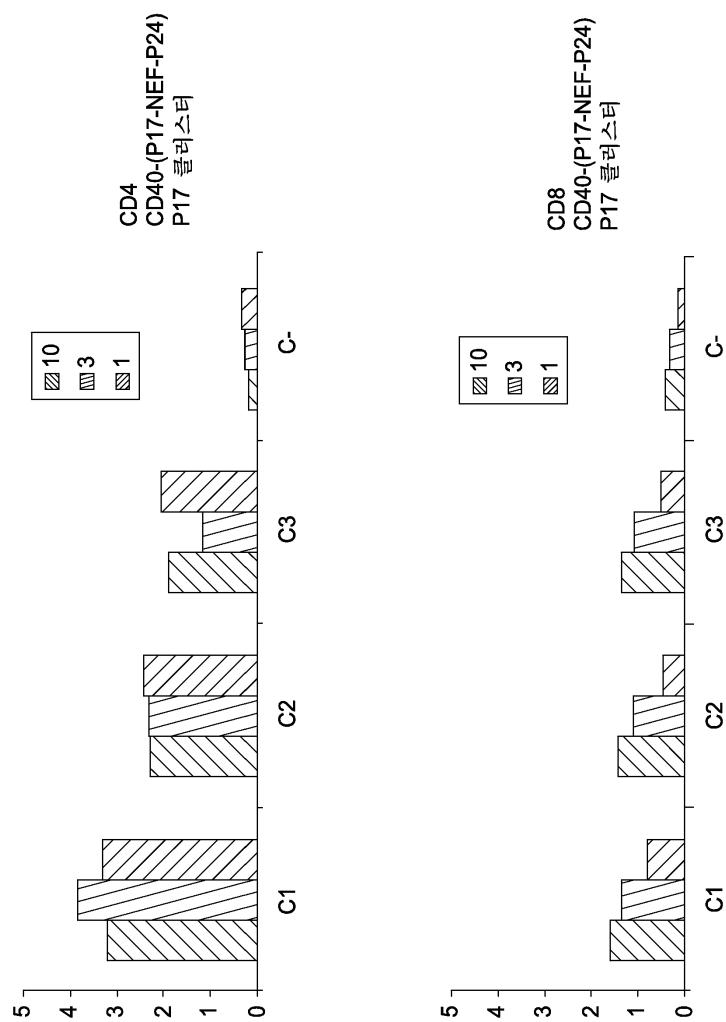
도면13



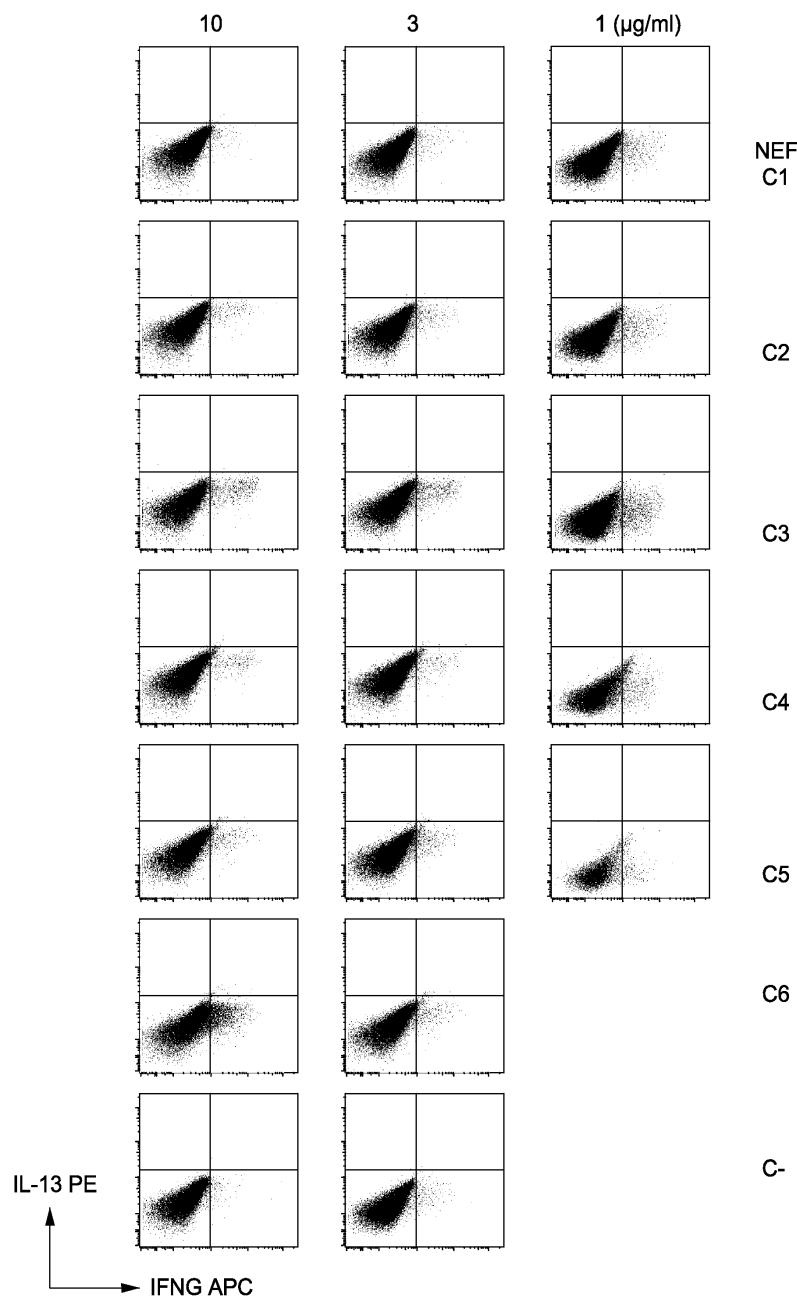
도면14



도면15



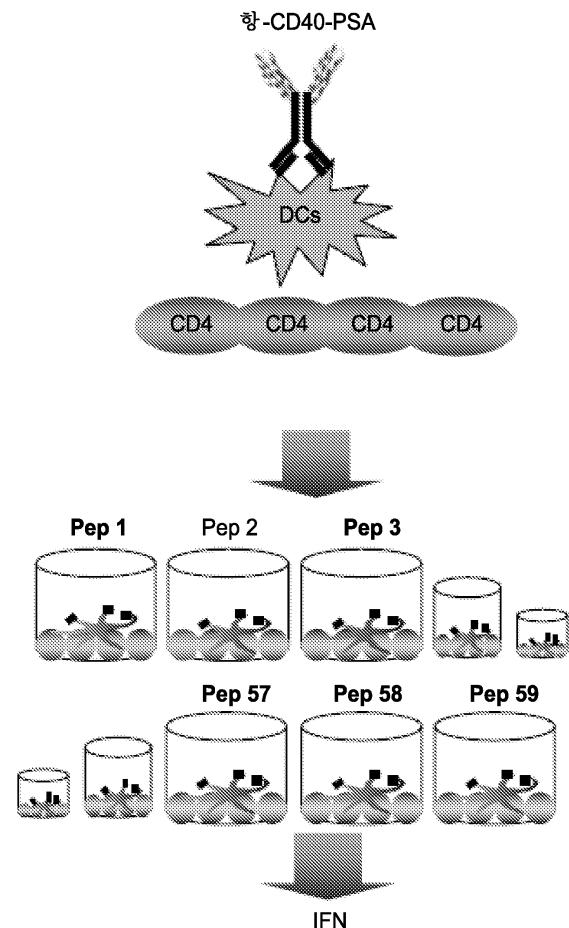
도면16



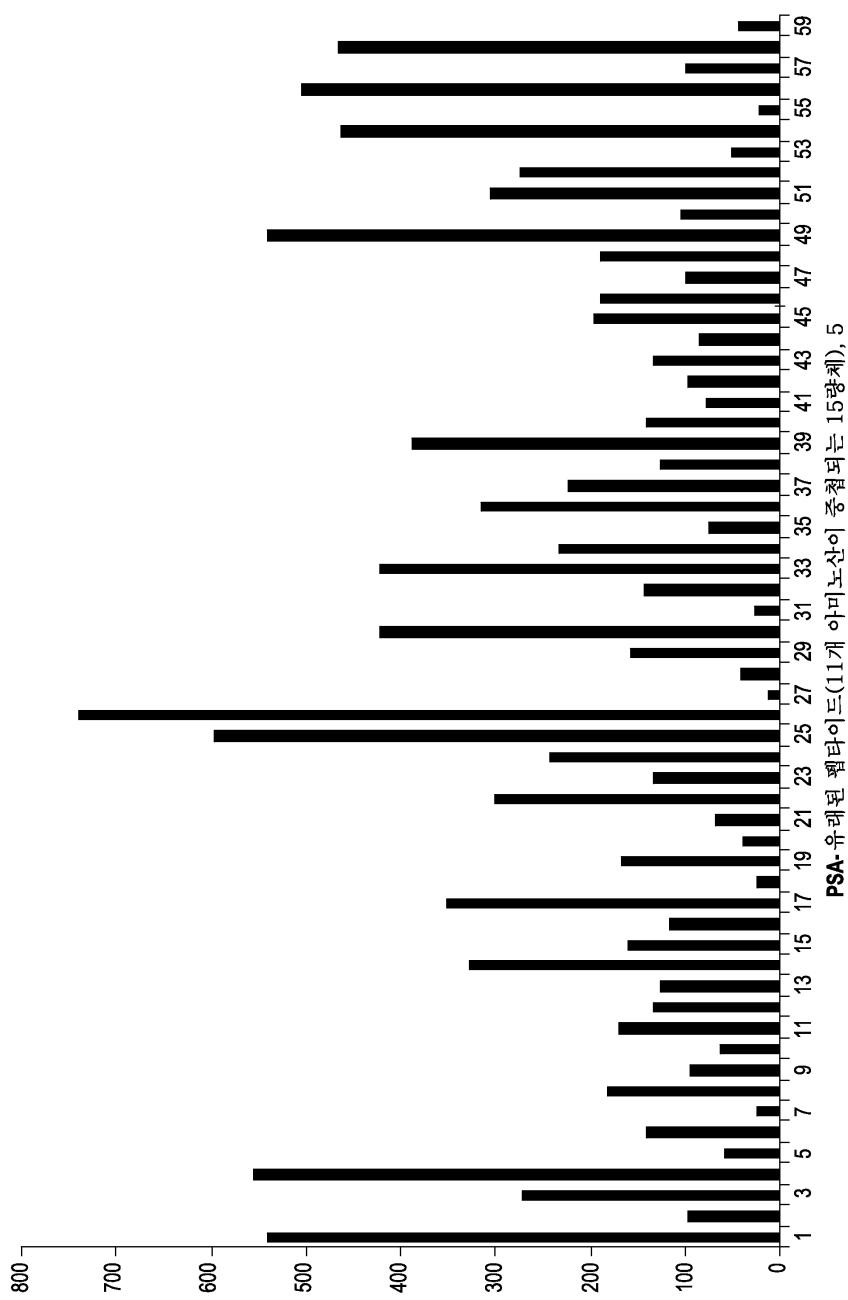
도면17



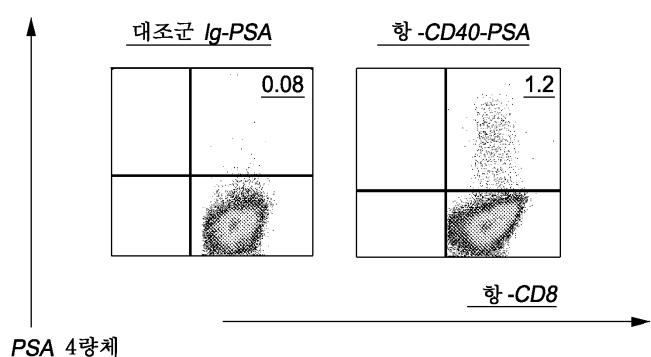
도면18



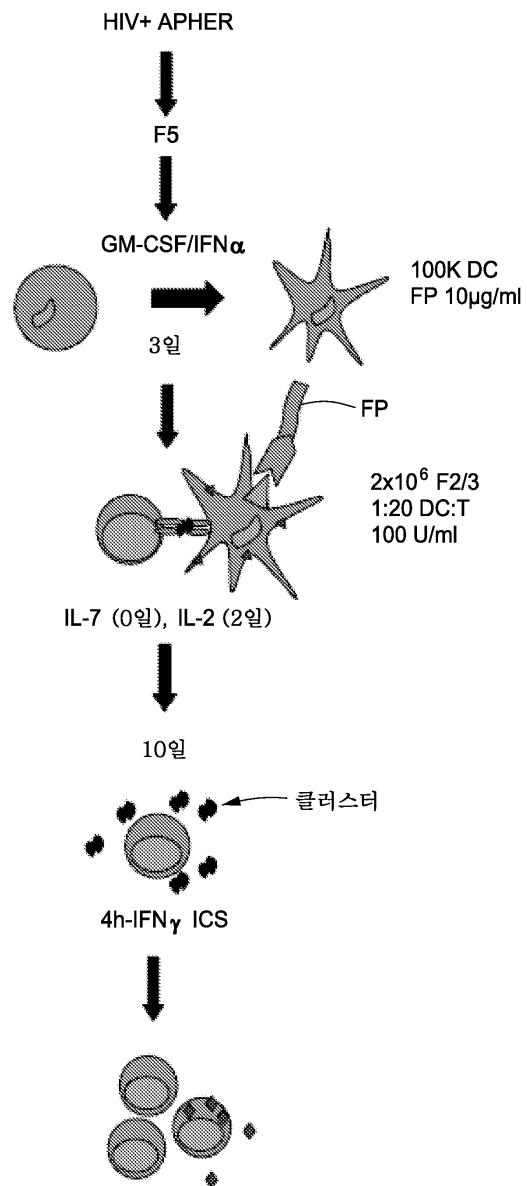
도면19



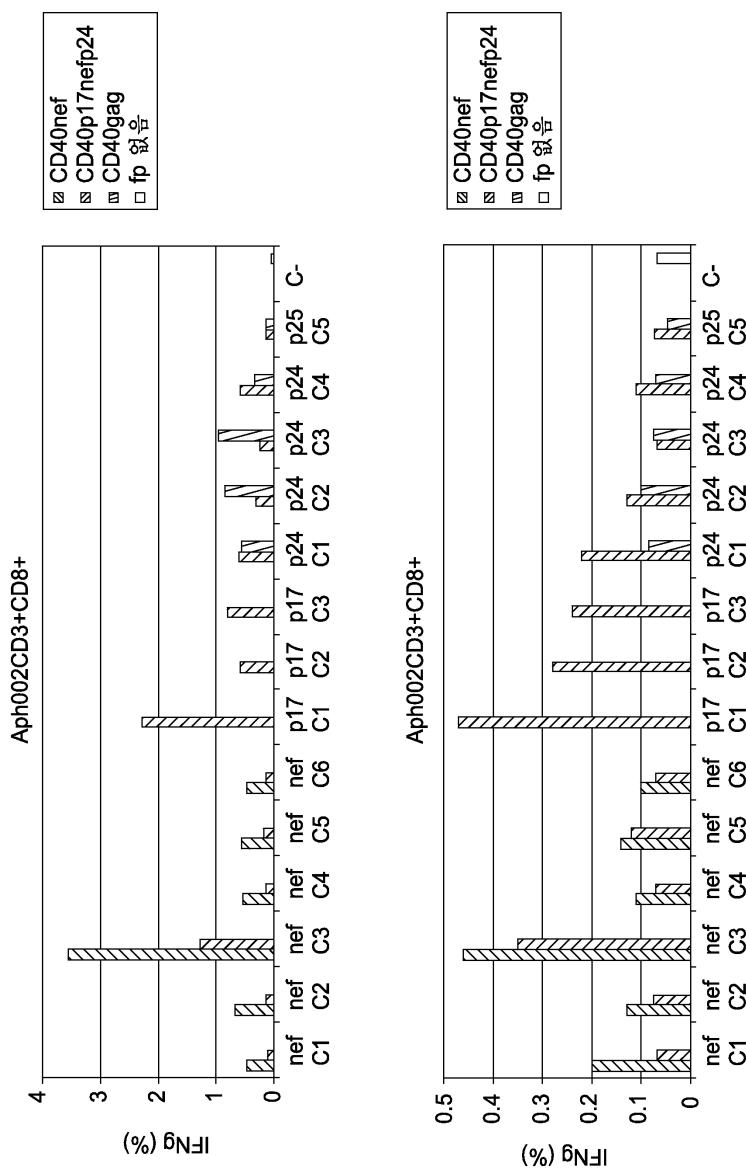
도면20



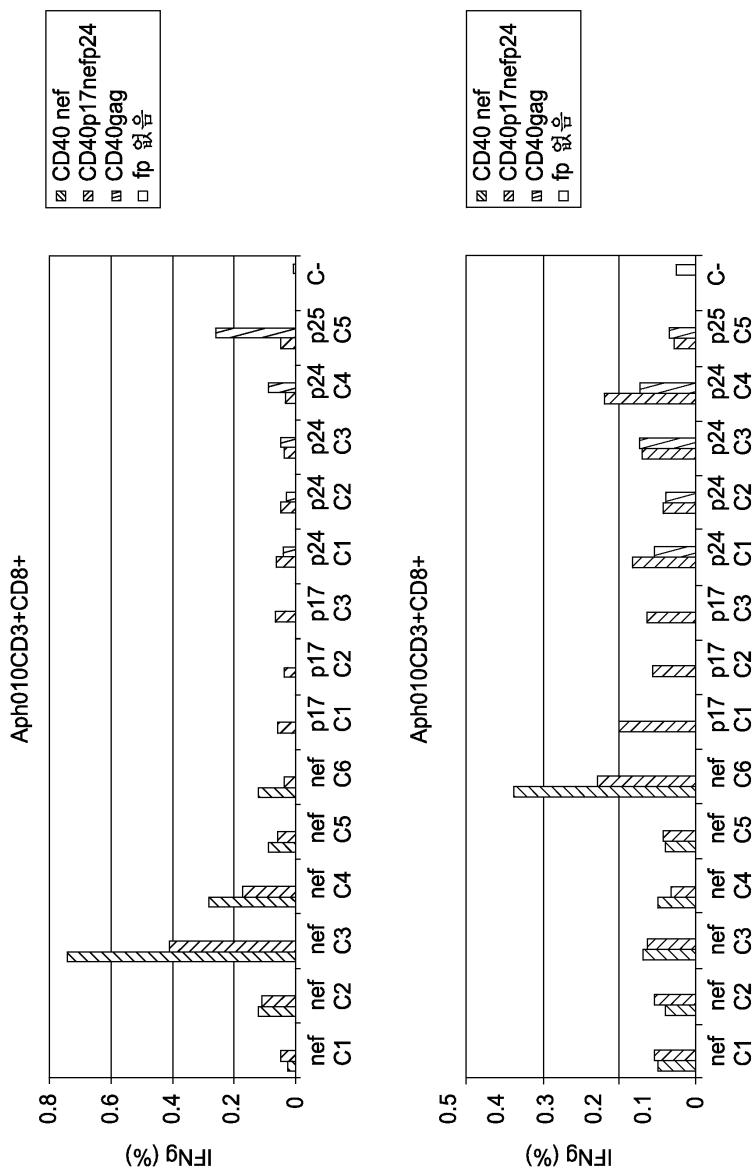
도면21



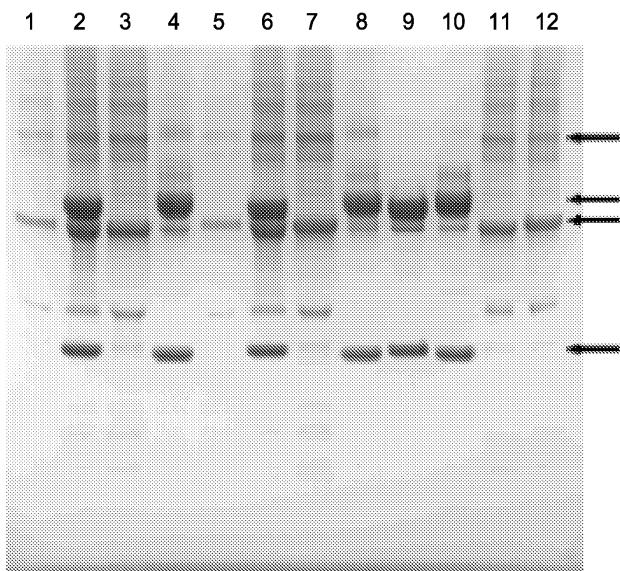
도면22



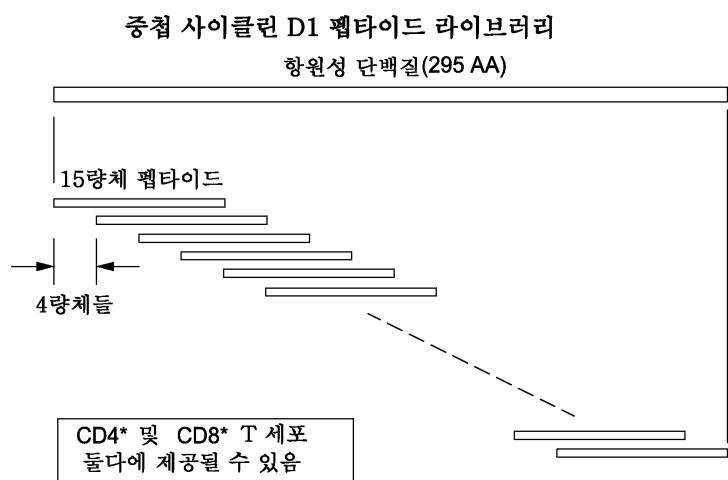
도면23



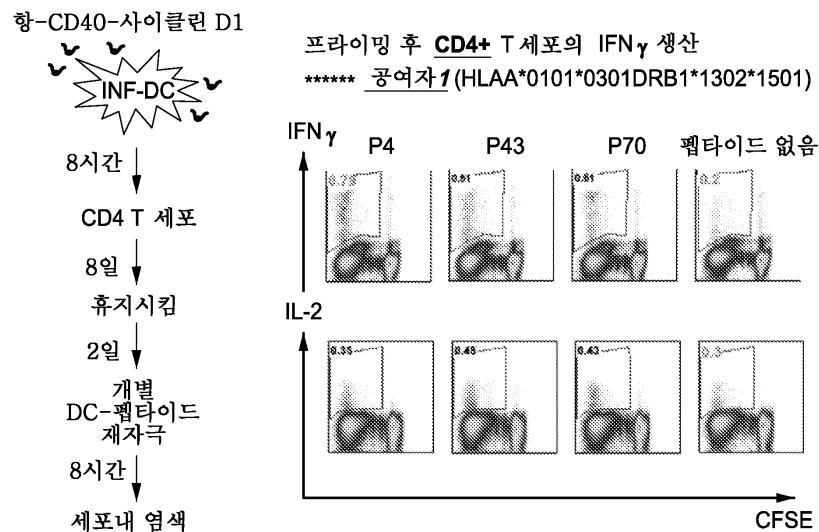
도면24



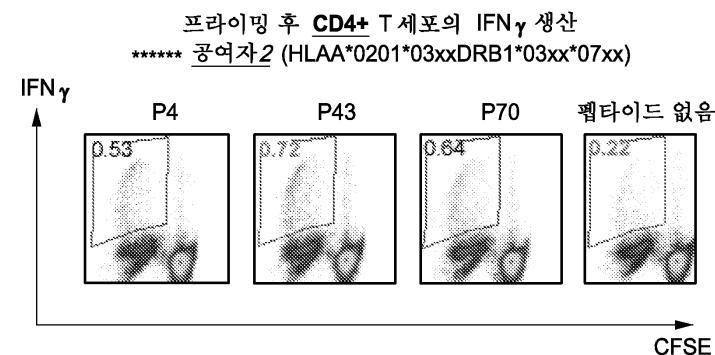
도면25



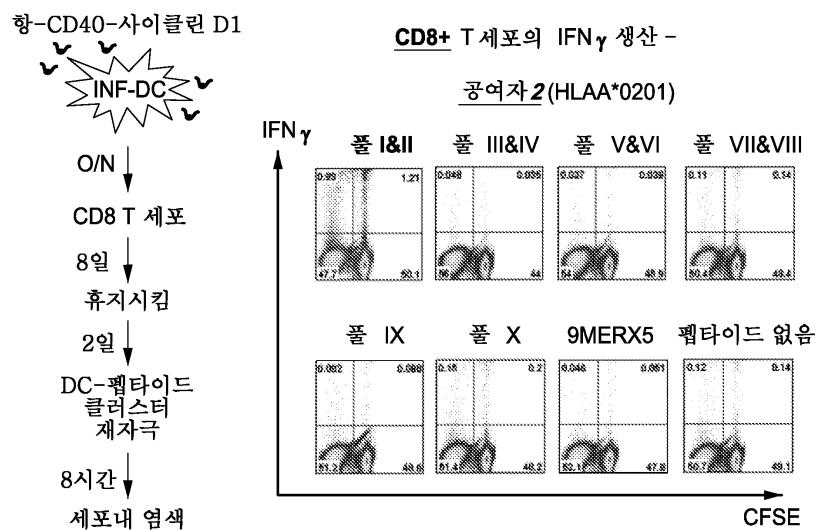
도면26



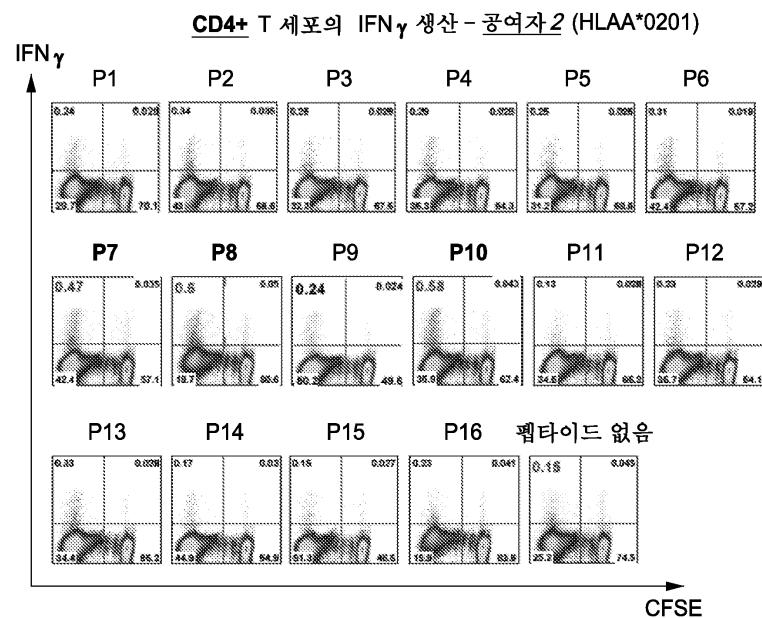
도면27



도면28



도면29



서 열 목록

<110> Baylor Research Institute

<120> HIV vaccine based on targeting maximized Gag and Nef to dendritic cells

<130> BHCS:2210

<150> US 61/081,234

<151> 2008-07-16

<160> 32

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 701

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys			
195	200	205	
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
210	215	220	
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
260	265	270	
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
275	280	285	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr			
290	295	300	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser			
325	330	335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
340	345	350	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
355	360	365	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
370	375	380	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Gly Lys Ala Ser Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg

450 455 460

Leu Glu Glu Phe Gly Arg Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met

465 470 475 480

Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val

485 490 495

Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala

500 505 510

Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr

515 520 525

Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn

530 535 540

Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro

545 550 555 560

Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly

565 570 575

Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr Asn Asn Pro

580 585 590

Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu

595 600 605

Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg

610 615 620

Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys

625 630 635 640

Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr

645	650	655
Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu		
660	665	670
Lys Ala Leu Gly Pro Ala Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys		
675	680	685
Gln Gly Val Gly Pro Gly His Lys Ala Arg Val Leu		
690	695	700
<210> 2		
<211> 783		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		
<400> 2		
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Thr Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
15		
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr		
20	25	30
Ile Met Val Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Asn Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Leu Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
80		
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Pro Asn Trp Asp Gly Ala Trp Phe Ala His Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140

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

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

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

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

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

405	410	415
-----	-----	-----

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420	425	430
-----	-----	-----

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

435	440	445
-----	-----	-----

Ser Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr Pro Thr Pro Val Thr Thr Asp

450	455	460
-----	-----	-----

Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val Asp

465	470	475	480
-----	-----	-----	-----

Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu Leu

485	490	495
-----	-----	-----

Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala Pro

500	505	510
-----	-----	-----

Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro

515	520	525
-----	-----	-----

Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val Glu

530	535	540
-----	-----	-----

Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Ile Asp

545	550	555	560
-----	-----	-----	-----

Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu Arg

565	570	575
-----	-----	-----

Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Asn Thr Asn

580	585	590
-----	-----	-----

Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Glu Gly Lys Ser Ser Phe Tyr Arg

595	600	605
-----	-----	-----

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

610	615	620
-----	-----	-----

Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly

625	630	635	640
-----	-----	-----	-----

Ile His His Pro Pro Asn Ser Lys Glu Gln Gln Asn Leu Tyr Gln Asn

645 650 655

Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn Arg Arg Phe

660 665 670

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

675 680 685

Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile Ile Phe

690 695 700

Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser

705 710 715 720

Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu

725 730 735

Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu

740 745 750

Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Leu Lys Tyr

755 760 765

Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val His His His His His

770 775 780

<210> 3

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn

465 470 475 480

Pro Ala Ser Val Asp Ser Glu Phe Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp Thr

485 490 495

Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile

500 505 510

Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala

515 520 525

Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro

530 535 540

Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr

545 550 555 560

Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys

565 570 575

Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val

580 585 590

His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser

595 600 605

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

610 615 620

Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile

625 630 635 640

Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile

645 650 655

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

660 665 670

Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys

675 680 685

Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys

690 695 700

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

705 710 715 720

Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His

725 730

<210> 4

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr

1 5 10 15

Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn Pro

20 25

<210> 5

<211> 1853

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Met Arg Lys Val Ile Ser Met Leu Leu Val Val Ala Met Leu Thr Thr

1 5 10 15

Ile Phe Ala Ala Met Ile Pro Gln Thr Val Ser Ala Ala Thr Met Thr

20 25 30

Val Glu Ile Gly Lys Val Thr Ala Ala Val Gly Ser Lys Val Glu Ile

35 40 45

Pro Ile Thr Leu Lys Gly Val Pro Ser Lys Gly Met Ala Asn Cys Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Ser Ile Ile Lys Asp Pro Asp Pro Ser Lys Ser Phe Asp Ser

85 90 95

Ala Ile Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp

100 105 110

Ser Gly Arg Gly Thr Tyr Ala Ile Thr Gln Asp Gly Val Phe Ala Thr

115 120 125

Ile Val Ala Thr Val Lys Ser Ala Ala Ala Pro Ile Thr Leu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Val Ala Gly Gly Val Asn Leu Gly Ser Ser Val Pro Thr Thr Gln

165 170 175

Pro Asn Val Pro Ser Asp Gly Val Val Glu Ile Gly Lys Val Thr

180 185 190

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

435	440	445	
Ser Ser Ser Thr Asn Asn Ala Asp Thr Tyr Leu Glu Ile Ser Phe Thr			
450	455	460	
Gly Gly Thr Leu Glu Pro Gly Ala His Val Gln Ile Gln Gly Arg Phe			
465	470	475	480
Ala Lys Asn Asp Trp Ser Asn Tyr Thr Gln Ser Asn Asp Tyr Ser Phe			
485	490	495	
Lys Ser Ala Ser Gln Phe Val Glu Trp Asp Gln Val Thr Ala Tyr Leu			
500	505	510	
Asn Gly Val Leu Val Trp Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Val Val Pro			
515	520	525	
Ser Thr Gln Pro Val Thr Thr Pro Pro Ala Thr Thr Lys Pro Pro Ala			
530	535	540	
Thr Thr Lys Pro Pro Ala Thr Thr Ile Pro Pro Ser Asp Asp Pro Asn			
545	550	555	560
Ala Ile Lys Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys Pro Gly Asp Thr			
565	570	575	
Val Asn Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ile Pro Ser Lys Gly Ile Ala			
580	585	590	
Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu Glu Ile Ile			
595	600	605	
Glu Ile Lys Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn Pro Asp Lys Ser			
610	615	620	
Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Ile Ile Val Phe Leu Phe			
625	630	635	640
Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Thr Lys Asp Gly Val			
645	650	655	
Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Ser Gly Ala Pro Asn Gly Leu			
660	665	670	
Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp Leu			
675	680	685	

Val Glu Gln Arg Thr Gln Phe Phe Asp Gly Gly Val Asn Val Gly Asp

690 695 700

Thr Thr Val Pro Thr Thr Pro Thr Pro Val Thr Thr Pro Thr Asp

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu

755 760 765

Glu Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Asp Ile Ile Val Asp Pro Asn Pro

770 775 780

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

785 790 795 800

Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Thr Lys

805 810 815

Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Ser Gly Ala Pro

820 825 830

Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val Gly Phe Ala Asn

835 840 845

Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe Phe Asp Gly Gly Val Asn

850 855 860

Val Gly Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr Pro Thr Pro Val Thr Thr

865 870 875 880

Pro Thr Thr Thr Asp Asp Leu Asp Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr

885 890 895

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

900 905 910

Gly Ile Pro Ser Lys Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr

915 920 925

Asp Pro Asn Val Leu Glu Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Asp Ile Ile

930	935	940
Val Asp Pro Asn Pro Asp Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp		
945	950	955
Arg Lys Ile Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala		
965	970	975
Tyr Ala Ile Thr Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val		
980	985	990
Lys Ser Gly Ala Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val		
995	1000	1005
Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe		
1010	1015	1020
Phe Asp Gly Gly Val Asn Val Gly Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr		
1025	1030	1035
Pro Thr Thr Pro Val Thr Thr Pro Thr Thr Thr Asp Asp Leu Asp		
1040	1045	1050
Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys Pro Gly Asp		
1055	1060	1065
Thr Val Arg Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ile Pro Ser Lys Gly		
1070	1075	1080
Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu		
1085	1090	1095
Glu Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Asp Ile Ile Val Asp Pro Asn		
1100	1105	1110
Pro Asp Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Ile		
1115	1120	1125
Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala		
1130	1135	1140
Ile Thr Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys		
1145	1150	1155
Glu Gly Ala Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val		
1160	1165	1170

Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe

1175	1180	1185
Phe Asp Gly Gly Val Asn Val	Gly Asp Thr Thr Glu	Pro Ala Thr
1190	1195	1200
Pro Thr Thr Pro Val Thr Thr	Pro Thr Thr Thr Asp	Asp Leu Asp
1205	1210	1215
Ala Val Arg Ile Lys Val Asp	Thr Val Asn Ala Lys	Pro Gly Asp
1220	1225	1230
Thr Val Arg Ile Pro Val Arg	Phe Ser Gly Ile Pro	Ser Lys Gly

1235	1240	1245
Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val	Tyr Ser Tyr Asp Pro	Asn Val Leu
1250	1255	1260
Glu Ile Ile Glu Ile Glu Pro	Gly Glu Leu Ile Val	Asp Pro Asn
1265	1270	1275
Pro Thr Lys Ser Phe Asp Thr	Ala Val Tyr Pro Asp	Arg Lys Met
1280	1285	1290
Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu	Asp Ser Gly Thr Gly	Ala Tyr Ala

1295	1300	1305
Ile Thr Glu Asp Gly Val Phe	Ala Thr Ile Val Ala	Lys Val Lys
1310	1315	1320
Ser Gly Ala Pro Asn Gly Leu	Ser Val Ile Lys Phe	Val Glu Val
1325	1330	1335
Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp	Leu Val Glu Gln Lys	Thr Gln Phe
1340	1345	1350
Phe Asp Gly Gly Val Asn Val	Gly Asp Thr Thr Glu	Pro Ala Thr

1355	1360	1365
Pro Thr Thr Pro Val Thr Thr	Pro Thr Thr Thr Asp	Asp Leu Asp
1370	1375	1380
Ala Val Arg Ile Lys Val Asp	Thr Val Asn Ala Lys	Pro Gly Asp
1385	1390	1395
Thr Val Arg Ile Pro Val Arg	Phe Ser Gly Ile Pro	Ser Lys Gly

1400	1405	1410
Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu		
1415	1420	1425
Glu Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Asp Ile Ile Val Asp Pro Asn		
1430	1435	1440
Pro Asp Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Ile		
1445	1450	1455
Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala		
1460	1465	1470
Ile Thr Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys		
1475	1480	1485
Glu Gly Ala Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val		
1490	1495	1500
Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe		
1505	1510	1515
Phe Asp Gly Gly Val Asn Val Gly Asp Thr Thr Val Pro Thr Thr		
1520	1525	1530
Ser Pro Thr Thr Pro Pro Glu Pro Thr Ile Thr Pro Asn Lys		
1535	1540	1545
Leu Thr Leu Lys Ile Gly Arg Ala Glu Gly Arg Pro Gly Asp Thr		
1550	1555	1560
Val Glu Ile Pro Val Asn Leu Tyr Gly Val Pro Gln Lys Gly Ile		
1565	1570	1575
Ala Ser Gly Asp Phe Val Val Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu Glu		
1580	1585	1590
Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn Pro		
1595	1600	1605
Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile		
1610	1615	1620
Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile		
1625	1630	1635

Thr Glu Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu

1640 1645 1650

Gly Ala Pro Glu Gly Phe Ser Ala Ile Glu Ile Ser Glu Phe Gly

1655 1660 1665

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

1670 1675 1680

Asn Gly Gly Val Leu Val Thr Asn Lys Pro Val Ile Glu Gly Tyr

1685 1690 1695

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

1700 1705 1710

Val Ala Pro Leu Val Lys Ala Gly Phe Lys Val Glu Ile Val Gly

1715 1720 1725

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

1730 1735 1740

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

1745 1750 1755

Arg Ala Thr Tyr Leu Asp Arg Val Ile Ala Asn Val Val Val Thr

1760 1765 1770

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

1775 1780 1785

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

1790 1795 1800

Ala Glu Val Ile Arg Cys Phe Asn Ala Thr Lys Gly Ser Ala Asn

1805 1810 1815

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

1820 1825 1830

Gln Asp Ile Met Ile Val His Lys His Phe Gly Ala Thr Ser Ser

1835 1840 1845

Asp Tyr Asp Ala Gln

1850

<210> 6

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr
1 5 10 15

Pro Thr Asn Thr Ser Thr Pro Lys Pro Asn Pro

20 25

<210> 7

<211> 2299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Met Gln Ser Pro Arg Leu Lys Arg Lys Ile Leu Ser Val Ile Leu Ala

1 5 10 15

Val Cys Tyr Ile Ile Ser Ser Phe Ser Ile Gln Phe Ala Ala Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Lys Val Pro Ile Asn Leu Gln Asn Val Pro Glu Ile Gly Ile Asn

50 55 60

Asn Cys Asp Phe Thr Ile Lys Phe Asp Ser Asp Ile Leu Asp Phe Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Asn Met Pro Ile Asn Glu Asn Gly Leu Phe Ala Val Ile Ser

115 120 125

Phe Lys Ile Lys Asp Asn Ala Gln Lys Gly Ile Ser Asn Ile Lys Val

130	135	140
Ser Ser Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Met Ser Gly Lys Glu Met Gln Ser		
145	150	155
Leu Ser Pro Thr Phe Phe Ser Gly Ser Ile Asp Val Ser Asp Val Ser		
165	170	175
Thr Ser Lys Leu Asp Val Lys Val Gly Asn Val Glu Gly Ile Ala Gly		
180	185	190
Thr Glu Val Asn Val Pro Ile Thr Phe Glu Asn Val Pro Asp Asn Gly		
195	200	205
Ile Asn Asn Cys Asn Phe Thr Leu Ser Tyr Asp Ser Asn Ala Leu Glu		
210	215	220
Phe Leu Thr Thr Glu Ala Gly Asn Ile Ile Pro Leu Ala Ile Ala Asp		
225	230	235
Tyr Ser Ser Tyr Arg Ser Met Glu Gly Lys Ile Lys Phe Leu Phe Ser		
245	250	255
Asp Ser Ser Gln Gly Thr Arg Ser Ile Lys Asn Asp Gly Val Phe Ala		
260	265	270
Asn Ile Lys Phe Lys Ile Lys Gly Asn Ala Ile Arg Asp Thr Tyr Arg		
275	280	285
Ile Asp Leu Ser Glu Leu Gly Ser Phe Ser Ser Lys Gln Asn Asn Asn		
290	295	300
Leu Lys Ser Ile Ala Thr Gln Phe Leu Ser Gly Ser Val Asn Val Lys		
305	310	315
Asp Ile Glu Ser Ser Val Ser Pro Thr Thr Ser Val His Pro Thr Pro		
325	330	335
Thr Ser Val Pro Pro Thr Pro Thr Lys Ser Ser Pro Gly Asn Lys Met		
340	345	350
Lys Ile Gln Ile Gly Asp Val Lys Ala Asn Gln Gly Asp Thr Val Ile		
355	360	365
Val Pro Ile Thr Phe Asn Glu Val Pro Val Met Gly Val Asn Asn Cys		
370	375	380

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

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

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

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

625 630 635 640

Gln Thr Pro Val Pro Ser Asn Thr Glu Val Gln Thr Pro Thr Asn Thr

645 650 655

Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr

660 665 670

Pro Lys Pro Asn Pro Leu Tyr Asn Leu Asn Val Asn Ile Gly Glu Ile

675 680 685

Ser Gly Glu Ala Gly Gly Val Ile Glu Val Pro Ile Glu Phe Lys Asn

690 695 700

Val Pro Asp Phe Gly Ile Asn Asn Cys Asp Phe Ser Val Lys Tyr Asp

705 710 715 720

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

725 730 735

Asp Ser Ile Val Asn Leu Ala Cys Met Glu Asn Ser Gly Ile Ile Asn

740 745 750

Leu Leu Phe Asn Asp Ala Thr Gln Ser Ser Ser Pro Ile Lys Asn Asn

755 760 765

Gly Val Phe Ala Lys Leu Lys Phe Lys Ile Asn Ser Asn Ala Ala Ser

770 775 780

Gly Thr Tyr Gln Ile Asn Ala Glu Gly Tyr Gly Lys Phe Ser Gly Asn

785 790 795 800

Leu Asn Gly Lys Leu Thr Ser Ile Asn Pro Ile Phe Glu Asn Gly Ile

805 810 815

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

820 825 830

Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ile

835 840 845

Lys Gly Thr Pro Thr Val Thr Pro Ile Tyr Trp Met Asn Val Leu Ile

850 855 860

Gly Asn Met Asn Ala Ala Ile Gly Glu Glu Val Val Val Pro Ile Glu

865 870 875 880

Phe Lys Asn Val Pro Pro Phe Gly Ile Asn Asn Cys Asp Phe Lys Leu

885 890 895

Val Tyr Asp Ser Asn Ala Leu Glu Leu Lys Lys Val Glu Ala Gly Asp

900 905 910

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

915 920 925

Lys Ile Gln Phe Leu Phe Asn Asp Ala Ser Gln Gly Ser Met Gln Ile

930 935 940

Glu Asn Gly Gly Val Phe Ala Lys Ile Thr Phe Lys Val Lys Ser Thr

945 950 955 960

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

965 970 975

Ser Gly Leu Ile Asp Asn Lys Met Thr Ser Ile Gly Pro Lys Phe Thr

980 985 990

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

995 1000 1005

Pro Ser Ala Ile Val Thr Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Thr Lys

1010 1015 1020

Pro Ile Ala Thr Pro Thr Ile Lys Gly Thr Pro Thr Ala Thr Pro

1025 1030 1035

Met Tyr Trp Met Asn Val Val Ile Gly Lys Met Asn Ala Glu Val

1040 1045 1050

Gly Gly Glu Val Val Val Pro Ile Glu Phe Asn Asn Val Pro Ser

1055 1060 1065

Phe Gly Ile Asn Asn Cys Asp Phe Lys Leu Val Tyr Asp Ala Thr

1070 1075 1080

Ala Leu Glu Leu Lys Asn Val Glu Ala Gly Asp Ile Ile Lys Thr

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

Ser Phe Leu Phe Asn Asp Ala Ser Gln Gly Ser Met Gln Ile Glu

1115	1120	1125
Asn Gly Gly Val Phe Ala Lys Ile Thr Phe Lys Val Lys Ser Thr		
1130	1135	1140
Thr Ala Thr Gly Val Tyr Asp Leu Arg Lys Asp Leu Val Gly Ser		
1145	1150	1155
Phe Ser Gly Leu Lys Asp Asn Lys Met Thr Ser Ile Gly Ala Glu		
1160	1165	1170
Phe Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val		
1175	1180	1185
Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Thr Pro Thr Val		
1190	1195	1200
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Val Thr Ile Pro Thr Val		
1205	1210	1215
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Val Thr Ile Pro Thr Val		
1220	1225	1230
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Ala Ala Thr Pro Thr Val		
1235	1240	1245
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Val Thr Ile Pro Thr Val		
1250	1255	1260
Thr Pro Thr Val Thr Ala Thr Pro Ser Asp Thr Ile Pro Thr Val		
1265	1270	1275
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Ala Ile Val Thr Thr Ile		
1280	1285	1290
Thr Pro Thr Ala Thr Ala Lys Pro Ile Ala Thr Pro Thr Ile Lys		
1295	1300	1305
Gly Thr Pro Thr Ala Thr Pro Met Tyr Trp Met Asn Val Val Ile		
1310	1315	1320
Gly Lys Met Asn Ala Glu Val Gly Gly Glu Val Val Val Pro Ile		
1325	1330	1335
Glu Phe Lys Asn Val Pro Ser Phe Gly Ile Asn Asn Cys Asp Phe		
1340	1345	1350

Lys Leu Val Tyr Asp Ala Thr Ala Leu Glu Leu Lys Asn Val Glu
 1355 1360 1365
 Ala Gly Asp Ile Ile Lys Thr Pro Leu Ala Asn Phe Ser Asn Asn
 1370 1375 1380

Lys Ser Glu Glu Gly Lys Ile Ser Phe Leu Phe Asn Asp Ala Ser
 1385 1390 1395
 Gln Gly Ser Met Gln Ile Glu Asn Gly Gly Val Ser Ala Lys Ile
 1400 1405 1410
 Thr Phe Lys Val Lys Ser Thr Thr Ala Ile Gly Val Tyr Asp Ile
 1415 1420 1425
 Arg Lys Asp Leu Ile Gly Ser Phe Ser Gly Leu Lys Asp Ser Lys
 1430 1435 1440

Met Thr Ser Ile Gly Ala Glu Phe Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val
 1445 1450 1455
 Ala Thr Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro
 1460 1465 1470
 Ser Val Thr Ile Pro Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro
 1475 1480 1485
 Gly Thr Ala Thr Pro Gly Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr
 1490 1495 1500

Pro Gly Ala Ala Thr Pro Thr Glu Thr Ala Thr Pro Ser Val Met
 1505 1510 1515
 Ile Pro Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr
 1520 1525 1530
 Ala Thr Pro Thr Val Lys Gly Thr Pro Thr Ile Lys Pro Val Tyr
 1535 1540 1545
 Lys Met Asn Val Val Ile Gly Arg Val Asn Val Val Ala Gly Glu
 1550 1555 1560

Glu Val Val Val Pro Val Glu Phe Lys Asn Ile Pro Ala Ile Gly
 1565 1570 1575
 Val Asn Asn Cys Asn Phe Val Leu Glu Tyr Asp Ala Asn Val Leu

1580	1585	1590
Glu Val Lys Lys Val Asp Ala Gly Glu Ile Val Pro Asp Ala Leu		
1595	1600	1605
Ile Asn Phe Gly Ser Asn Asn Ser Asp Glu Gly Lys Val Tyr Phe		
1610	1615	1620
Leu Phe Asn Asp Ala Leu Gln Gly Arg Met Gln Ile Ala Asn Asp		
1625	1630	1635
Gly Ile Phe Ala Asn Ile Thr Phe Lys Val Lys Ser Ser Ala Ala		
1640	1645	1650
Ala Gly Ile Tyr Asn Ile Arg Lys Asp Ser Val Gly Ala Phe Ser		
1655	1660	1665
Gly Leu Val Asp Lys Leu Val Pro Ile Ser Ala Glu Phe Thr Asp		
1670	1675	1680
Gly Ser Ile Ser Val Glu Ser Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Thr		
1685	1690	1695
Ala Thr Gly Thr Asn Val Thr Pro Thr Val Ala Ala Thr Val Thr		
1700	1705	1710
Pro Thr Ala Thr Pro Ala Ser Thr Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr		
1715	1720	1725
Ala Thr Ser Thr Val Lys Gly Thr Pro Thr Ala Thr Pro Leu Tyr		
1730	1735	1740
Ser Met Asn Val Ile Ile Gly Lys Val Asn Ala Glu Ala Ser Gly		
1745	1750	1755
Glu Val Val Val Pro Val Glu Phe Lys Asp Val Pro Ser Ile Gly		
1760	1765	1770
Ile Asn Asn Cys Asn Phe Ile Leu Glu Tyr Asp Ala Ser Ala Leu		
1775	1780	1785
Glu Leu Asp Ser Ala Glu Ala Gly Glu Ile Val Pro Val Pro Leu		
1790	1795	1800
Gly Asn Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asp Glu Gly Lys Ile Tyr Phe		
1805	1810	1815

Leu Phe Ser Asp Gly Thr Gln Gly Arg Met Gln Ile Val Asn Asp
 1820 1825 1830
 Gly Ile Phe Ala Lys Ile Lys Phe Lys Val Lys Ser Thr Ala Ser
 1835 1840 1845
 Asp Gly Thr Tyr Tyr Ile Arg Lys Asp Ser Val Gly Ala Phe Ser
 1850 1855 1860

Gly Leu Ile Glu Lys Lys Ile Ile Lys Ile Gly Ala Glu Phe Thr
 1865 1870 1875
 Asp Gly Ser Ile Thr Val Arg Ser Leu Thr Pro Thr Pro Thr Val
 1880 1885 1890
 Thr Pro Asn Val Ala Ser Pro Thr Pro Thr Lys Val Val Ala Glu
 1895 1900 1905
 Pro Thr Ser Asn Gln Pro Ala Gly Pro Gly Pro Ile Thr Gly Thr
 1910 1915 1920

Ile Pro Thr Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Pro Thr Lys Ala
 1925 1930 1935
 Ser Val Ala Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr Pro Ile Val Val Val
 1940 1945 1950
 Glu Pro Thr Ile Val Arg Pro Gly Tyr Asn Lys Asp Ala Asp Leu
 1955 1960 1965
 Ala Val Phe Ile Ser Ser Asp Lys Ser Arg Tyr Glu Glu Ser Ser
 1970 1975 1980

Ile Ile Thr Tyr Ser Ile Glu Tyr Lys Asn Ile Gly Lys Val Asn
 1985 1990 1995
 Ala Thr Asn Val Lys Ile Ala Ala Gln Ile Pro Lys Phe Thr Lys
 2000 2005 2010
 Val Tyr Asp Ala Ala Lys Gly Ala Val Lys Gly Ser Glu Ile Val
 2015 2020 2025
 Trp Met Ile Gly Asn Leu Ala Val Gly Glu Ser Tyr Thr Lys Glu
 2030 2035 2040

Tyr Lys Val Lys Val Asp Ser Leu Thr Lys Ser Glu Glu Tyr Thr

2045	2050	2055
Asp Asn Thr Val Thr Ile Ser Ser Asp Gln Thr Val Asp Ile Pro		
2060	2065	2070
Glu Asn Ile Thr Thr Gly Asn Asp Asp Lys Ser Thr Ile Arg Val		
2075	2080	2085
Met Leu Tyr Ser Asn Arg Phe Thr Pro Gly Ser His Ser Ser Tyr		
2090	2095	2100

Ile Leu Gly Tyr Lys Asp Lys Thr Phe Lys Pro Lys Gln Asn Val		
2105	2110	2115
Thr Arg Ala Glu Val Ala Ala Met Phe Ala Arg Ile Met Gly Leu		
2120	2125	2130
Thr Val Lys Asp Gly Ala Lys Ser Ser Tyr Lys Asp Val Ser Asn		
2135	2140	2145
Lys His Trp Ala Leu Lys Tyr Ile Glu Ala Val Thr Lys Ser Gly		
2150	2155	2160

Ile Phe Lys Gly Tyr Lys Asp Ser Thr Phe His Pro Asn Ala Pro		
2165	2170	2175
Ile Thr Arg Ala Glu Leu Ser Thr Val Ile Phe Asn Tyr Leu His		
2180	2185	2190
Leu Asn Asn Ile Ala Pro Ser Lys Val His Phe Thr Asp Ile Asn		
2195	2200	2205
Lys His Trp Ala Lys Asn Tyr Ile Glu Glu Ile Tyr Arg Phe Lys		
2210	2215	2220

Leu Ile Gln Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Phe Lys Pro Asn Asn Asn		
2225	2230	2235
Ile Thr Arg Ala Glu Val Val Thr Met Ile Asn Arg Met Leu Tyr		
2240	2245	2250
Arg Gly Pro Leu Lys Val Lys Val Gly Ser Phe Pro Asp Val Ser		
2255	2260	2265
Pro Lys Tyr Trp Ala Tyr Gly Asp Ile Glu Glu Ala Ser Arg Asn		
2270	2275	2280

His Lys Tyr Thr Arg Asp Glu Lys Asp Gly Ser Glu Ile Leu Ile

2285 2290

2295

Glu

<210> 8

<211> 810

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

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

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

420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Leu Glu Met Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu		
450	455	460
Ser Gly Gly Glu Leu Asp Arg Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly		
465	470	475
480		
Gly Lys Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu		
485	490	495
Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly		
500	505	510
Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser		
515	520	525
Glu Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val		
530	535	540
His Gln Arg Ile Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile		
545	550	555
560		
Glu Glu Glu Gln Asn Lys Ser Lys Lys Lys Ala Gln Gln Ala Ala Ala		
565	570	575
Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln		
580	585	590
Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu		
595	600	605
Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val		
610	615	620
Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu		
625	630	635
640		
Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met		
645	650	655
Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His		
660	665	670

Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg

675 680 685

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

690 695 700

Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg

705 710 715 720

Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr

725 730 735

Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr

740 745 750

Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly

805 810

<210> 9

<211> 847

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser			
325	330	335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
340	345	350	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
355	360	365	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
370	375	380	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr			
405	410	415	
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
420	425	430	
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
435	440	445	
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr			
450	455	460	
Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn			
465	470	475	480
Pro Ala Ser Leu Glu Met Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu Ser Gly Gly			
485	490	495	
Glu Leu Asp Arg Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys			
500	505	510	
Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg			
515	520	525	
Phe Ala Val Asn Pro Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln			
530	535	540	
Ile Leu Gly Gln Leu Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu			
545	550	555	560

Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg

565 570 575

Ile Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu

580 585 590

Gln Asn Lys Ser Val Asp Ser Glu Phe Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp

595 600 605

Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn

610 615 620

Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn

625 630 635 640

Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile

645 650 655

Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn

660 665 670

Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu

675 680 685

Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro

690 695 700

Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly

705 710 715 720

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

725 730 735

Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp

740 745 750

Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser

755 760 765

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

770 775 780

Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val

785 790 795 800

Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp

805	810	815
Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu		
820	825	830
Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His		
835	840	845
<210> 10		
<211> 689		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		
<400> 10		
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln		
1	5	10
15		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser		
20	25	30
Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val		
65	70	75
80		
Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Phe		
100	105	110
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
160		
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		

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

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

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

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

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

 Asp Asp Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu

660	665	670
Ala Phe His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp		
675	680	685
Cys		

<210> 11			
<211> 1051			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic Construct			
<400> 11			

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

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

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			

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

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

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

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

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

Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn

660	665	670
Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu		
675	680	685
Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro		
690	695	700
Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly		
705	710	715
720		
Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp		
725	730	735
Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp		
740	745	750
Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser		
755	760	765
Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val		
770	775	780
Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val		
785	790	795
800		
Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp		
805	810	815
Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu		
820	825	830
Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly Pro Ala Ser Met Gly Gly		
835	840	845
Lys Trp Ser Lys Arg Ser Val Val Gly Trp Pro Thr Val Arg Glu Arg		
850	855	860
Met Arg Arg Ala Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly Ala Val Ser Arg		
865	870	875
880		
Asp Leu Glu Lys His Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ala Asn		
885	890	895
Asn Ala Asp Cys Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Val Gly		
900	905	910

Phe Pro Val Arg Pro Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys Gly

915 920 925

Ala Leu Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly

930 935 940

Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Val Tyr

945 950 955 960

His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro

965 970 975

Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe Lys Leu Val Pro

980 985 990

Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly Glu Asn Asn Ser

995 1000 1005

Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp Pro Glu Arg

1010 1015 1020

Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His

1025 1030 1035

Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys

1040 1045 1050

<210> 12

<211> 1078

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser			
325	330	335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
340	345	350	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
355	360	365	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
370	375	380	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr			
405	410	415	
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
420	425	430	
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
435	440	445	
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr			
450	455	460	
Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn			
465	470	475	480
Pro Ala Ser Leu Glu Met Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu Ser Gly Gly			
485	490	495	
Glu Leu Asp Arg Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys			
500	505	510	
Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg			
515	520	525	
Phe Ala Val Asn Pro Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln			
530	535	540	
Ile Leu Gly Gln Leu Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu			
545	550	555	560

Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg

565 570 575

Ile Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu

580 585 590

Gln Asn Lys Ser Val Asp Ser Glu Phe Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp

595 600 605

Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn

610 615 620

Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn

625 630 635 640

Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile

645 650 655

Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn

660 665 670

Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu

675 680 685

Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro

690 695 700

Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly

705 710 715 720

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

725 730 735

Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp

740 745 750

Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser

755 760 765

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

770 775 780

Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val

785 790 795 800

Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp

805	810	815	
Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu			
820	825	830	
Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Thr Asn Gly Ser Ile			
835	840	845	
Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr			
850	855	860	
Pro Ser Ala Ala Gly Pro Ala Ser Met Gly Gly Lys Trp Ser Lys Arg			
865	870	875	880
Ser Val Val Gly Trp Pro Thr Val Arg Glu Arg Met Arg Arg Ala Glu			
885	890	895	
Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly Ala Val Ser Arg Asp Leu Glu Lys His			
900	905	910	
Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ala Asn Asn Ala Asp Cys Ala			
915	920	925	
Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Val Gly Phe Pro Val Arg Pro			
930	935	940	
Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys Gly Ala Leu Asp Leu Ser			
945	950	955	960
His Phe Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln			
965	970	975	
Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr			
980	985	990	
Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro			
995	1000	1005	
Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu			
1010	1015	1020	
Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly Glu Asn Asn Ser Leu Leu His			
1025	1030	1035	
Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp Pro Glu Arg Glu Val Leu			
1040	1045	1050	

Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His Met Ala Arg

1055	1060	1065
Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys		
1070	1075	
<210> 13		
<211> 1079		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		
<400> 13		
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser		
20	25	30
Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val		
65	70	75
Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe		
100	105	110
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
160		
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		

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

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

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

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

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

660	665	670
Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys Gly Ala Leu Asp Leu Ser His Phe		
675	680	685
Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg		
690	695	700
Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro		
705	710	715
720		
Asp Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr		
725	730	735
Phe Gly Trp Cys Phe Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu Lys Val Glu		
740	745	750
Glu Ala Asn Glu Gly Glu Asn Asn Ser Leu Leu His Pro Met Ser Leu		
755	760	765
His Gly Met Asp Asp Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp		
770	775	780
Ser Arg Leu Ala Phe His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr		
785	790	795
800		
Tyr Lys Asp Cys Glu Phe Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr		
805	810	815
Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Gln		
820	825	830
Phe Ala Gln Gln Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser		
835	840	845
Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln		
850	855	860
Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu		
865	870	875
880		
Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu		
885	890	895
Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly		
900	905	910

His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala

915 920 925

Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro

930 935 940

Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser

945 950 955 960

Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro

965 970 975

Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile

980 985 990

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

995 1000 1005

Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu

1010 1015 1020

Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu

1025 1030 1035

Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu

1040 1045 1050

Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala

1055 1060 1065

Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His

1070 1075

<210> 14

<211> 1079

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20	25	30
Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val		
65	70	75
Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe		
100	105	110
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
160		
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu		
225	230	235
240		
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn

465 470 475 480

Pro Ala Ser Leu Glu Met Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu Ser Gly Gly

485 490 495

Glu Leu Asp Arg Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys

500 505 510

Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg

565 570 575

Ile Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu

580 585 590

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

595 600 605

Ser Ala Ile Val Thr Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Thr Lys Pro Val

610 615 620

Asp Met Gly Gly Lys Trp Ser Lys Arg Ser Val Val Gly Trp Pro Thr

625 630 635 640

Val Arg Glu Arg Met Arg Arg Ala Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly

645 650 655

Ala Val Ser Arg Asp Leu Glu Lys His Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn

660 665 670

Thr Ala Ala Asn Asn Ala Asp Cys Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu

675 680 685

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

690 695 700

Thr Tyr Lys Gly Ala Leu Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys Gly

705 710 715 720

Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp

725 730 735

Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr

740 745 750

Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe

755 760 765

Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly

770 775 780

Glu Asn Asn Ser Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp

785 790 795 800

Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe

805 810 815

His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys Glu

820 825 830

Phe Ala Gln Gln Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser

835 840 845

Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln

850 855 860

Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu

865 870 875 880

Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu

885 890 895

Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly

900 905 910

His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala

915 920 925

Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro

930 935 940

Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser

945 950 955 960

Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro

965 970 975

Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile

980 985 990

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

995 1000 1005

Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu

1010	1015	1020
Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu		
1025	1030	1035
Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu		

1040	1045	1050
Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala		
1055	1060	1065
Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His		
1070	1075	

<210> 15

<211> 1106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

115 120 125

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

130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Lys Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr
 450 455 460

Pro Thr Asn Asn Ser Thr Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn
 465 470 475 480

Pro Ala Ser Leu Glu Met Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu Ser Gly Gly
 485 490 495

Glu Leu Asp Arg Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys
 500 505 510

Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg
 515 520 525

Phe Ala Val Asn Pro Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln
 530 535 540

Ile Leu Gly Gln Leu Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu
 545 550 555 560

Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg
 565 570 575

Ile Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu
 580 585 590

Gln Asn Lys Ser Val Asp Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro
 595 600 605

Ser Ala Ile Val Thr Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Thr Lys Pro Val
 610 615 620

Asp Met Gly Gly Lys Trp Ser Lys Arg Ser Val Val Gly Trp Pro Thr

625 630 635 640

Val Arg Glu Arg Met Arg Arg Ala Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly

645 650 655

Ala Val Ser Arg Asp Leu Glu Lys His Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn

660 665 670

Thr Ala Ala Asn Asn Ala Asp Cys Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu

675 680 685

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

690 695 700

Thr Tyr Lys Gly Ala Leu Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys Gly

705 710 715 720

Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp

725 730 735

Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr

740 745 750

Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe

755 760 765

Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly

770 775 780

Glu Asn Asn Ser Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp

785 790 795 800

Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe

805 810 815

His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys Glu

820 825 830

Phe Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr

835 840 845

Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Gln Phe Ala Gln Gln Ala

850 855 860

Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile

865 870 875 880

Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg

885 890 895

Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro

900 905 910

Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln

915 920 925

Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met

930 935 940

Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg

945 950 955 960

Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu

965 970 975

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

980 985 990

Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr

995 1000 1005

Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr

1010 1015 1020

Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro

1025 1030 1035

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu

1040 1045 1050

Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu

1055 1060 1065

Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu

1070 1075 1080

Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly

1085 1090 1095

Val Gly His His His His His

1100 1105

<210> 16

<211> 1106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

705	710	715	720
Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp			
725	730	735	
Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr			
740	745	750	
Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe			
755	760	765	
Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly			
770	775	780	
Glu Asn Asn Ser Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp			
785	790	795	800
Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe			
805	810	815	
His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys Glu			
820	825	830	
Phe Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr			
835	840	845	
Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Gln Phe Ala Gln Gln Ala			
850	855	860	
Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile			
865	870	875	880
Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg			
885	890	895	
Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro			
900	905	910	
Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln			
915	920	925	
Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met			
930	935	940	
Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg			
945	950	955	960

Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu
 965 970 975
 Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln
 980 985 990
 Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr
 995 1000 1005
 Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr
 1010 1015 1020
 Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro
 1025 1030 1035
 Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu
 1040 1045 1050
 Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu
 1055 1060 1065
 Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu
 1070 1075 1080
 Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly
 1085 1090 1095
 Val Gly His His His His His
 1100 1105
 <210> 17
 <211> 627
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide
 <400>
 17
 gctagcatgg gaggcaaatg gagtaaaaga agtgttgtgg gttggccaac tgtgagagaa 60
 agaatgagaa gggctgaacc agccgctgat ggtgttaggtg ctgtgtcacg agatctggaa 120
 aaacacggag caataacatc ctctaatacc gccgcaaata acgcagactg tgcctggctc 180
 gaagctcaag aagaagaaga agtcggattc cccgtgcgac cccaagttcc cctcagacca 240
 atgacttata aaggcgctct ggatcttagc cactttctta aagaaaaagg aggactggaa 300
 ggacttattt attcacaaaa aagacaagac atcctcgatt tgtggtata tcatactcaa 360

ggttatttcc cagactggca aaattatact cctggacccg gcattcgata tccccttacc	420
tttggatggt gctttaaact tgtccccgtc gaacctgaaa aagtagaaga agcaaatgaa	480
ggcgaaaata attactgct ccaccctatg tcactgcacg gaatggatga ccccgAACgc	540
gaagttctgg tatggaaatt tgattcaaga cttgctttc accacatggc tagagaactt	600
cacccgaat attataaaga ctgttga	627
<210> 18	
<211> 1965	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Oligonucleotide	
<400> 18	
gctagtcaga cccccaccaa caccatcagc gtgacccca ccaacaacag caccggacc	60
aacaacagca accccaagcc caacccgct agcctcgaga tgggtgcgag agcgtcaata	120
ttaagcgttg gcgaaattaga tagatggaa aaaattcggt taaggccagg gggaaagaaa	180
aaatataaat taaaacatat agtatggca agcagggagc tagaacgatt cgcatgtt	240
cctggcctgt tagaaacatc agaaggctgt agacaaatac tggcacagct acaaccatcc	300
cttcagacag gatcagaaga acttagatca ttatataata cagtagcaac cctctattgt	360
gtgcatcaa ggtatagataaaagacacc aagggagctt tagacaagat agaggaagag	420
caaaacaaaa gtgtcgatac cgtgacccca accggccaccc ccaccccgcc cgccatcg	480
accacatca ccccccacgc caccaccaag cccgtcgaca tggaggccaa atggagtaaa	540
agaagtgttg tgggtggcc aactgtgaga gaaagaatga gaaggcgtga accagccgt	600
gatgggttag gtgtgtgtc acgagatctg gaaaaacacg gagcaataac atcctcta	660
accggcccaa ataacgcaga ctgtgcctgg ctgcagctc aagaagaaga agaagtcg	720
ttcccccgtgc gaccccaagt tcccctcaga ccaatgactt ataaaggcgc tctggatctt	780
agccacttca taaaagaaaa aggaggactg gaaggactt ttattcaca aaaaagacaa	840
gacatcctcg atttgtgggt atatcatact caaggttatt tcccgactg gcaaaattat	900
actcctggac ccggcattcg atatcccattt accttggat ggtgctttaa acttgtcccc	960
gtcgaacctg aaaaagttaga agaagcaat gaaggcggaaa ataattcact gtcacccct	1020
atgtcactgc acggaatgaa tgaccccgaa cgcgaaatgc tggtatggaa atttgcattca	1080
agacttgcgtt ttaccacat ggcttagagaa cttcaccccg aatattataa agactgtgaa	1140
ttcaccaacg gcagcatcac cgtggccgcc accggccccc ccgtgacccca caccgtgaac	1200

gccaccccca gcgcgcgcga attcgacag caagcagcag ctgacacagg acacagcaat	1260
caggtcagcc aaaattaccc tatagtgcag aacatccagg ggcaaatggg acatcaggcc	1320
atatcaccta gaacttaaa tgcattggta aaagtagtag aagagaaggc tttcagccca	1380

gaagtgatac ccatgtttc agcattatca gaaggagcca cccacaaga tttaaacacc	1440
atgctaaaca cagtgggggg acatcaagca gccatgcata tgtaaaaaga gaccatcaat	1500
gaggaagctg cagaatggga tagagtgcata ccagtgcata cagggcctat tgcaccaggg	1560
cagatgagag aaccaagggg aagtgcata gcaggaacta ctagtaccct tcaggaacaa	1620
ataggatgga tgacacataa tccacctatc ccagtaggag aaatctataa aaggtggata	1680
atccctggat taaaataat agtaagaatg tatagcccta ccagcattct ggacataaga	1740
caaggaccaa aggaaccctt tagagactat gtagaccat tctataaaac tctaagagcc	1800

gagcaagctt cacaagaggt aaaaaattgg atgacagaaa cttgttggt ccaaatgcg	1860
aaccaggatt gtaagactat tttaaaagca ttgggaccag gagcgacact agaagaaatg	1920
atgacagcat gtcagggagt gggcatcac catcaccatc actga	1965

<210> 19

<211> 919

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 19

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Thr Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Thr Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala Ala

35 40 45

Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Thr Gly Ala Thr Ala

50 55 60

Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys

65 70 75 80

Thr Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr

85 90 95

Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Thr Thr Gly
 115 120 125
 Cys Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys
 130 135 140
 Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala
 145 150 155 160
 Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala
 165 170 175
 Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr
 180 185 190
 Ala Ala Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala Thr Thr
 195 200 205
 Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Ala Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala
 210 215 220
 Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala
 225 230 235 240
 Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala
 260 265 270
 Thr Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Gly Gly Cys
 275 280 285
 Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
 290 295 300
 Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Thr Ala Cys Thr Ala
 305 310 315 320
 Thr Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Ala Ala Thr
 325 330 335
 Ala Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Thr

340	345	350
Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala		
355	360	365
Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala Cys Gly Ala		
370	375	380
Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr		
385	390	395
Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys		
405	410	415
Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly		
420	425	430
Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly		
435	440	445
Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr		
450	455	460
Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr		
465	470	475
Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly		
485	490	495
Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala		
500	505	510
Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly		
515	520	525
Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala		
530	535	540
Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala		
545	550	555
Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys		
565	570	575
Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala		
580	585	590

Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala

595 600 605

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala

610 615 620

Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Thr Gly Cys Cys Thr

625 630 635 640

Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala

645 650 655

Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Cys Cys

660 665 670

Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala

675 680 685

Ala Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

755 760 765

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Asn Leu Glu

770 775 780

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro

785 790 795 800

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

805 810 815

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

820 825 830

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

835 840 845

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

850 855 860

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

865 870 875 880

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

885 890 895

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

900 905 910

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

915

<210> 20

<211> 1852

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Ala

1 5 10 15

Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr

20 25 30

Cys Cys Thr Thr Gly Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ala Gly Gly Thr

35 40 45

Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala

50 55 60

Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly

85 90 95

Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala

100 105 110

Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Cys

115 120 125

Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys

130 135 140

Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Thr

145 150 155 160

Ala Thr Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys

165 170 175

Thr Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly

180 185 190

Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Gly Cys Ala Thr Ala Cys Ala

195 200 205

Thr Thr Ala Ala Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly

210 215 220

Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Cys Ala Cys Thr Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys

245 250 255

Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly

260 265 270

Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys

275 280 285

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala

290 295 300

Thr Gly Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Cys

305 310 315 320

Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly

325 330 335

Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys

340 345 350

Gly Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Gly Thr Thr Cys Cys Ala

355 360 365

Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly

385 390 395 400

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys

405 410 415

Cys Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala

420 425 430

Thr Cys Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly

435 440 445

Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly

450 455 460

Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala

465 470 475 480

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys

485 490 495

Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr

500 505 510

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly

515 520 525

Gly Thr Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly

530 535 540

Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly

545 550 555 560

Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly

565 570 575

Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr

580 585 590

Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr

595 600 605

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys

610 615 620

Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr

625 630 635 640

Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala

645 650 655

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Ala Gly Ala Thr

660 665 670

Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala

675 680 685

Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly

690 695 700

Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr

705 710 715 720

Gly Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys

725 730 735

Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala

740 745 750

Gly Thr Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala

755 760 765

Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys

770 775 780

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala

785 790 795 800

Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys

805 810 815

Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala

820 825 830

Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala

835 840 845

Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys

850	855	860
Cys Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala		
865	870	875
Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly		
885	890	895
Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Thr		
900	905	910
Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys		
915	920	925
Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala		
930	935	940
Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly		
945	950	955
Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly		
965	970	975
Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly		
980	985	990
Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly		
995	1000	1005
Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys		
1010	1015	1020
Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys		
1025	1030	1035
Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly		
1040	1045	1050
Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala		
1055	1060	1065
Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys		
1070	1075	1080
Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly		
1085	1090	1095

Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala

1100 1105 1110

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly

1115 1120 1125

Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys

1130 1135 1140

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly

1145 1150 1155

Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys

1160 1165 1170

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys

1175 1180 1185

Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys

1190 1195 1200

Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly

1205 1210 1215

Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys

1220 1225 1230

Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly

1235 1240 1245

Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys

1250 1255 1260

Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys

1265 1270 1275

Ala Gly Gly Cys Thr Ala Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys

1280 1285 1290

Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly

1295 1300 1305

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys

1310 1315 1320

Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly

1325	1330	1335
Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly	Cys Thr Cys Thr Gly	Cys Ala Cys
1340	1345	1350
Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr	Ala Cys Ala Cys Ala	Cys Ala Gly
1355	1360	1365
Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly		
1370	1375	1380
Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly	Gly Thr Ala Ala Ala	Gly Cys Thr
1385	1390	1395
Ala Gly Cys Thr Gly Ala Glu	Val Lys Leu Val Glu	Ser Gly Gly
1400	1405	1410
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	Ser Leu Lys Leu Ser	Cys Ala Thr
1415	1420	1425
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln		
1430	1435	1440
Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu	Trp Val Ala Tyr Ile	Asn Ser Gly
1445	1450	1455
Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly	Arg Phe Thr	
1460	1465	1470
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu	Gln Met Ser
1475	1480	1485
Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg		
1490	1495	1500
Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	Gly Thr Ser	
1505	1510	1515
Val Thr Val Ser Ser Ala Lys	Thr Lys Gly Pro Ser	Val Phe Pro
1520	1525	1530
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser	Thr Ser Glu Ser Thr	Ala Ala Leu
1535	1540	1545
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
1550	1555	1560

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 1565 1570 1575
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 1580 1585 1590
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 1595 1600 1605

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 1610 1615 1620
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu
 1625 1630 1635
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 1640 1645 1650
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 1655 1660 1665

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 1670 1675 1680
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 1685 1690 1695
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 1700 1705 1710
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 1715 1720 1725

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 1730 1735 1740
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 1745 1750 1755
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 1760 1765 1770
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 1775 1780 1785

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

1790	1795	1800
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
1805	1810	1815
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
1820	1825	1830
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu		
1835	1840	1845

Gly Lys Ala Ser

1850			
<210> 21			
<211> 782			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic Construct			
<400> 21			

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

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu			

130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380

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

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

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

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

 Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Ile

625	630	635	640
His His Pro Pro Asn Ser Lys Glu Gln Gln Asn Leu Tyr Gln Asn Glu			
645	650	655	
Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn Arg Arg Phe Thr			
660	665	670	
Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Ala Gly Arg Met			
675	680	685	
Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile Ile Phe Glu			
690	695	700	
Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg			
705	710	715	720
Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu Cys			
725	730	735	
Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro			
740	745	750	
Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Leu Lys Tyr Val			
755	760	765	
Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val His His His His His His			
770	775	780	
<210> 22			
<211> 523			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic Construct			
<400> 22			
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
20	25	30	
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val			

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 435 440 445
 Asn Ser Pro Gln Asn Glu Val Leu Tyr Gly Asp Val Asn Asp Asp Gly
 450 455 460
 Lys Val Asn Ser Thr Asp Leu Thr Leu Leu Lys Arg Tyr Val Leu Lys
 465 470 475 480
 Ala Val Ser Thr Leu Pro Ser Ser Lys Ala Glu Lys Asn Ala Asp Val
 485 490 495
 Asn Arg Asp Gly Arg Val Asp Ser Ser Asp Val Thr Ile Leu Ser Arg
 500 505 510
 Tyr Leu Ile Arg Val Ile Glu Lys Leu Pro Ile
 515 520
 <210> 23
 <211> 430
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Met Asp Leu Asp Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val

35 40 45

Leu Glu Ile Ile Glu Ile Lys Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn

50 55 60

Pro Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu Gly Ala

100 105 110

Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val Gly Gly Phe Ala

115 120 125

Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe Phe Asp Gly Gly Val

130 135 140

Asn Val Gly Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr Pro Thr Thr Pro Val Thr

145 150 155 160

Thr Pro Thr Thr Asp Asp Leu Asp Ala Ala Ser Leu Leu Thr Glu

165 170 175

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

180 185 190

Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe Ala Gly Lys Asn Thr Asp

195 200 205

Leu Glu Val Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr Arg Pro Ile Leu Ser Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val Gln Asn Ala Leu Asn Gly

245 250 255

Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala Val Lys Leu Tyr Arg Lys

260 265 270

Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala Lys Glu Ile Ala Leu Ser

275 280 285

Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met Gly Leu Ile Tyr Asn Arg

290 295 300

Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe Gly Leu Val Cys Ala Thr

305 310 315 320

Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg Ser His Arg Gln Met Val

325 330 335

Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu Asn Arg Met Val Leu Ala

340 345 350

Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met Ala Gly Ser Ser Glu Gln

355 360 365

Ala Ala Glu Ala Met Asp Ile Ala Ser Gln Ala Arg Gln Met Val Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Gln Lys Arg Met Gly Val

405 410 415

Gln Met Gln Arg Phe Lys Leu Glu His His His His His

420 425 430

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 26

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu

65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 27

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Pro Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 29

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 30

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 31

<211> 1100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

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

405	410	415	
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
420	425	430	
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser			
435	440	445	
Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr			
450	455	460	
Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn Pro Ala Ser Leu Glu Met			
465	470	475	480
Gly Ala Arg Ala Ser Ile Leu Ser Gly Gly Glu Leu Asp Arg Trp Glu			
485	490	495	
Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Tyr Lys Leu Lys His			
500	505	510	
Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro Gly			
515	520	525	
Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu Gln			
530	535	540	
Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr			
545	550	555	560
Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg Ile Glu Ile Lys Asp Thr			
565	570	575	
Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu Gln Asn Lys Ser Val Asp			
580	585	590	
Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Ala Ile Val Thr Thr			
595	600	605	
Ile Thr Pro Thr Ala Thr Thr Lys Pro Val Asp Met Gly Gly Lys Trp			
610	615	620	
Ser Lys Arg Ser Val Val Gly Trp Pro Thr Val Arg Glu Arg Met Arg			
625	630	635	640
Arg Ala Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly Ala Val Ser Arg Asp Leu			
645	650	655	

Glu Lys His Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ala Asn Asn Ala
 660 665 670
 Asp Cys Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Val Gly Phe Pro
 675 680 685
 Val Arg Pro Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys Gly Ala Leu
 690 695 700
 Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly Leu Ile
 705 710 715 720
 Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Val Tyr His Thr
 725 730 735
 Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro Gly Ile
 740 745 750
 Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe Lys Leu Val Pro Val Glu
 755 760 765
 Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly Glu Asn Asn Ser Leu Leu
 770 775 780
 His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp Pro Glu Arg Glu Val Leu
 785 790 795 800
 Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His Met Ala Arg Glu
 805 810 815
 Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys Glu Phe Thr Asn Gly Ser Ile
 820 825 830
 Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr
 835 840 845
 Pro Ser Ala Ala Gln Phe Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp Thr Gly His
 850 855 860
 Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly
 865 870 875 880
 Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val
 885 890 895
 Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe

900	905	910
Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu		
915	920	925
Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr		
930	935	940
Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala		
945	950	955
Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile		
965	970	975
Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr His		
980	985	990
Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu		
995	1000	1005
Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu		
1010	1015	1020
Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp		
1025	1030	1035
Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val		
1040	1045	1050
Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro		
1055	1060	1065
Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu		
1070	1075	1080
Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly His His His His		
1085	1090	1095
His His		
1100		
<210> 32		
<211> 475		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Met Asp Leu Asp Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val

35 40 45

Leu Glu Ile Ile Glu Ile Lys Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn

50 55 60

Pro Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu Gly Ala

100 105 110

Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val Gly Gly Phe Ala

115 120 125

Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe Phe Asp Gly Gly Val

130 135 140

Asn Val Gly Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr Pro Thr Thr Pro Val Thr

145 150 155 160

Thr Pro Thr Thr Asp Asp Leu Asp Ala Ala Ser Leu Glu Met Glu

165 170 175

His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala Tyr Pro

180 185 190

Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala Met Leu Lys Ala

195 200 205

Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val Gln Lys

210 215 220

Glu Val Leu Pro Ser Met Arg Lys Ile Val Ala Thr Trp Met Leu Glu

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu Ala Met

245	250	255
-----	-----	-----

Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys Ser Arg

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val Ala Ser Lys Met Lys

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr Asp Asn

290	295	300
-----	-----	-----

Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu Val Asn

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala Ala Met Thr Pro His Asp Phe Ile Glu

325	330	335
-----	-----	-----

His Phe Leu Ser Lys Met Pro Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln Ile Ile

340	345	350
-----	-----	-----

Arg Lys His Ala Gln Thr Phe Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp Val Lys

355	360	365
-----	-----	-----

Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser Met Val Ala Ala Gly Ser Val Val Ala

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp Pro Asp

405	410	415
-----	-----	-----

Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu Ser Ser

420	425	430
-----	-----	-----

Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu Glu Glu

435	440	445
-----	-----	-----

Glu Glu Glu Glu Glu Val Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr Asp Val

450	455	460
-----	-----	-----

Arg Asp Val Asp Ile His His His His His His

465	470	475
-----	-----	-----