(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0064150
(43) 공개일자 2020년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61P 35/00* (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/2851* (2013.01)
*A61P 35/00* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014697
(22) 출원일자(국제) 2018년10월29일
심사청구일자 2020년05월22일
(85) 번역문제출일자 2020년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058028
(87) 국제공개번호 WO 2019/084553
국제공개일자 2019년05월02일
(30) 우선권주장
62/578,111 2017년10월27일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**뉴욕 유니버시티**
미국 뉴욕주 10012 뉴욕 워싱턴 스퀘어 사우스70
**퓨어테크 헬스, 엘엘씨**
미국 매사추세츠주 02116 보스턴 스위트 6102 보일스턴 스트리트 501
(72) 발명자
**코이데, 쇼헤이**
미국 뉴욕 10017 뉴욕 이스트 49번째 스트리트 309
**밀러, 조지**
미국 뉴저지 07631 잉글우드 드와이트 플레이스 127
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인 무한**

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 **항-갈렉틴-9 항체 및 이의 용도**

## (57) 요 약

항-갈렉틴-9 항체(anti-Galectin-9 antibodies) 및 갈렉틴-9에 의해 매개되는 신호전달 경로를 억제하거나 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포(pathologic cells)를 제거하는데 이를 사용하는 방법이 본원에 개시된다. 이러한 항-갈렉틴-9 항체는 또한 자가면역 질환 및 고형종양과 같은 갈렉틴-9와 관련된 질병을 진단 및/또는 치료하는데 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류
***A61P 37/06*** (2018.01)
*A61K 2039/505* (2013.01)
*C07K 2317/24* (2013.01)
*C07K 2317/55* (2013.01)
*C07K 2317/565* (2013.01)
*C07K 2317/732* (2013.01)

(72) 발명자
**코이데, 아키코**
미국 뉴욕 10017 뉴욕 이스트 49번째 스트리트 309
**첸, 린샤오**
미국 뉴저지 07086 위호켄 불르바드 이스트 1029
**필리포빅, 알렉산드라**
영국 런던 더블유6 8제이에이 플럼 팰러스 로드 87
**엘렌코, 에릭**
미국 매사추세츠 02110 보스턴 아파트 1903 프랭클린 스트리트 1
**볼렌, 요셉**
미국 매사추세츠 02116 보스턴 아파트 11브이 클라렌든 스트리트 135

(30) 우선권주장
62/665,175 2018년05월01일 미국(US)
62/736,317 2018년09월25일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

분리된 항-갈렉틴-9 항체(anti-Galectin-9 antibody)로서, 상기 항체는 갈렉틴-9 폴리펩타이드(polypeptide)의 탄수화물 인식 도메인(carbohydrate recognition domain, CRD) 내의 에피토프(epitope)에 결합하는 것인, 분리된 항체.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항-갈렉틴-9 항체는 인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드에 결합하는 것인, 분리된 항체.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 항-갈렉틴-9 항체는 인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드 및 비-인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드 둘 다에 결합하는 것인, 분리된 항체.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 비-인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드는 마우스(mouse) 갈렉틴-9 또는 래트(rat) 갈렉틴-9인 것인, 분리된 항체.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CRD는 CRD1인 것인, 분리된 항체.

### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 CRD1은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 분리된 항체.

### 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14, G9.1-9, G9.1-10, 및 G9.1-11로 이루어진 군에서 선택된 참조 항체(reference antibody)와 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 CRD1에 결합하는 것을 두고 상기 참조 항체와 경쟁하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

상기 항체는 중쇄(heavy chain) 상보성 결정부위 1(complementarity determining region 1, CDR1), 중쇄 상보성 결정부위 2(CDR2), 및 중쇄 상보성 결정부위 3(CDR3)를 포함하는 중쇄 가변 도메인(variable domain)($V_H$)을 포함하는데, 상기 중쇄 상보성 결정부위들은 전체로서 상기 참조 항체의 중쇄 CDR들과 적어도 90% 동일하고; 및/또는 상기 항체는 경쇄(light chain) CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 도메인($V_L$)을 포함하는데, 이들 경쇄 CDR들은 전체로서 상기 참조 항체의 경쇄 CDR들과 적어도 90% 동일한 것인, 분리된 항체.

**청구항 9**

제7항 또는 제8항에 있어서,

상기 항체는 상기 참조 항체의 $V_H$와 적어도 85% 동일한 $V_H$; 및/또는 상기 참조 항체의 $V_L$과 적어도 85% 동일한 $V_L$을 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 10**

제7항에 있어서,

상기 항체는 참조 항체와 동일한 중쇄 CDR들 및/또는 동일한 경쇄 CDR들을 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

상기 항체는 참조 항체와 동일한 $V_H$ 및/또는 동일한 $V_L$을 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 12**

제6항에 있어서,

상기 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14, G9.1-9, G9.1-10, 및 G9.1-11로 이루어진 군에서 선택된 것인, 분리된 항체.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 $V_H$ 영역을 가진 것인, 분리된 항체.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 86을 포함하는 $V_H$ 영역을 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329를 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 337을 포함하는 $V_L$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 16**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 364를 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 374를 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 17**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 366을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 383을 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 18**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329를 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 337를 포함하는 $V_L$ CDR3를 가지고, SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 364를 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 374를 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 19**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329를 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 337을 포함하는 $V_L$ CDR3를 가지고, SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 366을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 383을 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 20**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CRD는 CRD2인 것인, 분리된 항체.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기 CRD2는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 분리된 항체.

**청구항 22**

제20항 또는 제21항에 있어서,

상기 항체는 CRD2 내의 에피토프에 결합하는 것이고, 이 때 상기 에피토프는 잔기 W309를 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

상기 에피토프는 R253, R271, Y330, R334, Y236 및 R341로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하지 않는 것인, 분리된 항체.

**청구항 24**

제21항에 있어서,

상기 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더(low affinity binder)로 이루어진 군에서 선택된 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 CRD2에 결합하는 것을 두고 상기 참조 항체와 경쟁하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

상기 항체는 중쇄 상보성 결정부위 1(CDR1), 중쇄 상보성 결정부위 2(CDR2), 및 중쇄 상보성 결정부위 3(CDR3)를 포함하는 중쇄 가변 도메인($V_H$)을 포함하는데, 상기 중쇄 상보성 결정부위들은 전체로서 상기 참조 항체의 중쇄 CDR들과 적어도 90% 동일하고; 및/또는 상기 항체는 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 도메인($V_L$)을 포함하는데, 이들 경쇄 CDR들은 전체로서 상기 참조 항체의 경쇄 CDR들과 적어도 90% 동일한 것인, 분리된 항체.

**청구항 26**

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 항체는 상기 참조 항체의 $V_H$와 적어도 85% 동일한 $V_H$, 및/또는 상기 참조 항체의 $V_L$과 적어도 85% 동일한 $V_L$을 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 27**

제21항에 있어서,

상기 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더로 이루어진 군에서 선택된 것인, 분

리된 항체.

**청구항 28**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 $V_H$ 영역를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 29**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 56을 포함하는 $V_H$ 영역을 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 30**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329를 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 352를 포함하는 $V_L$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 31**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 406을 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 32**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 407을 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 33**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329을 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 352을 포함하는 $V_L$ CDR3를 가지고, SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 406을 포함하는 $V_H$ CDR3를 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 34**

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 328을 포함하는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329을 포함하는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 352을 포함하는 $V_L$ CDR3를 가지고, SEQ ID NO: 361을 포함하는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388을 포함하는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 407을 포함하는 $V_H$ CDR3을 갖는 것인, 분리된 항체.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 $V_H$ 3-48의 중쇄 골격(framework); 및/또는 Vκ 1-39의 경쇄 골격을 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 전장 항체(full-length antibody) 또는 이의 항원-결합 단편(antigen-binding fragment)인 것인, 분리된 항체.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

상기 항체는 전장 항체로서, IgG 분자인 것인, 분리된 항체.

**청구항 38**

제37항에 있어서,

상기 IgG 분자는 IgG1 또는 IgG4 분자인 것인, 분리된 항체.

**청구항 39**

제38항에 있어서,

상기 항체는 SEQ ID NO: 419, 420, 421, 422, 또는 423의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역(constant region)를 포함하는 것인, 분리된 항체.

**청구항 40**

제37항에 있어서,

상기 항체는 Fab 또는 단일-사슬 항체(single-chain antibody)인 것인, 분리된 항체.

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 인간 항체(human antibody) 또는 인간화 항체(humanized antibody)인 것인, 분리된 항체.

**청구항 42**

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 항-갈렉틴-9 항체를 암호화하는 분리된 핵산(nucleic acid) 또는 상기 항-갈렉틴-9 항체를 전체로서 암호화하는 핵산 세트.

**청구항 43**

제42항에 있어서,

상기 분리된 핵산 또는 핵산 세트는 한 개 또는 두 개의 벡터(vectors) 상에 위치한 것인, 분리된 핵산 또는 핵산 세트.

**청구항 44**

제43항에 있어서,

상기 한 개 또는 두 개의 벡터는 한 개 또는 두 개의 발현 벡터(expression vectors)인 것인, 분리된 핵산 또는 핵산 세트.

**청구항 45**

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항의 분리된 핵산 또는 핵산 세트를 포함하는 숙주 세포(host cell).

**청구항 46**

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 항-갈렉틴-9 항체 또는 제42항 내지 제44항 중 어느 한 항의 핵산/핵산 세트, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 47**

대상체(subject)에서 갈렉틴-9-매개 세포 신호전달(Galectin-9-mediated cell signaling)을 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 제46항의 약제학적 조성물의 유효량(effective amount)을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서,

상기 대상체는 자가면역 질환(autoimmune disease), 고형암(solid cancer), 미생물 질환(microbial disease), 혈액 종양(hematological malignancy), 또는 알러지 질환(allergic disorder)을 갖고 있거나, 가진 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험이 있는 인간 환자인 것인, 방법.

**청구항 49**

제47항에 있어서,

상기 대상체는 류마티스 질환(rheumatoid condition), 자가면역 호흡기 질환(autoimmune respiratory disease), 자가면역 대사이상(autoimmune metabolic disorder) 및/또는 내분비이상(endocrine disorder), 및 섬유화 질환(fibrotic condition)으로 이루어진 군에서 선택된 자가면역 질환을 가진 인간 환자인 것인, 방법.

**청구항 50**

제47항에 있어서,

상기 대상체는 췌관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA), 대장암(colorectal cancer, CRC), 흑색종(melanoma), 담관암종(cholangiocarcinoma), 유방암(breast cancer), 폐암(lung cancer), 상부 및 하부 위장관암(gastrointestinal malignancies), 편평세포 두경부암(squamous cell head and neck cancer), 비뇨생식기암(genitourinary cancer), 난소암(ovarian cancer), 및 육종(sarcomas)으로 이루어진 군에서 선택된 고형암을 가진 인간 환자인 것인, 방법.

**청구항 51**

제47항에 있어서,

상기 대상체는 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 림프종(lymphomas), 다발성 골수종(multiple myeloma), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, acute myeloid leukemia(AML)), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes), 및 골수증식 종양(myeloproliferative neoplasms)으로 이루어진 군에서 선택된 혈액 종양을 가진 인간 환자인 것인, 방법.

**청구항 52**

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 체크포인트 분자(checkpoint molecule)의 저해제, 공동-자극 수용체(co-stimulatory receptor)의 활성화제, 또는 선천면역세포 표적(innate immune cell target)의 저해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 것인, 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서,

상기 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3 및 A2aR로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서,

상기 공동-자극 수용체는 OX40, GITR, CD137, CD40, CD27, 및 ICOS로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

**청구항 55**

제52항에 있어서,

상기 선천면역세포 표적은 KIR, NKG2A, CD96, TLR, 및 IDO로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

**청구항 56**

제47항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9 및 덱틴-1(Dectin-1) 사이의 상호작용을 차단하기에 충분한 것인, 방법.

**청구항 57**

제47항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9 및 Tim-3 사이의 상호작용을 차단하기에 충분한 것인, 방법.

**청구항 58**

갈렉틴-9를 발현하는 병적세포(pathologic cells)를 제거하는 방법으로서, 상기 방법은 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포를 가진 대상체에게 제46항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

**청구항 59**

제58항에 있어서,

상기 대상체는 갈렉틴-9를 발현하는 암세포 또는 갈렉틴-9를 발현하는 병적면역세포(pathologic immune cells)를 가진 인간 환자인 것인, 방법.

**청구항 60**

제58항 또는 제59항에 있어서,

상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포에 대해 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC)을 개시하기에 충분한 것인, 방법.

**청구항 61**

항-갈렉틴-9 항체를 생산하는 방법으로서, 다음의 단계:

(i) 항-갈렉틴-9 항체의 발현을 허용하는 환경하에서 제45항의 숙주 세포를 배양하는 단계; 및

(ii) 생산된 항-갈렉틴-9 항체를 세포 배양액으로부터 수거하는 단계;를 포함하는 것인, 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

### *배 경 기 술*

[0001] 면역 체크포인트 차단(Immune checkpoint blockade)은 지난 수년간 암 치료법으로서 전례 없는 성공을 보여주었다. 종종 항체는 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 및 예정 사멸-1(programmed death 1, PD-1) 경로와 같은, 면역 저해 경로를 차단하는데 사용된다. 이들 두 경로를 표적으로 하는 치료법이 몇몇 암 유형을 치료하는데 성공한 것으로 나타났으나, 항-CTLA-4 및 항-PD-1 치료법은 암 유형에 따라 치료된 환자의 10 내지 60%의 반응율을 보였고, 조합하여 사용된 경우에도 아직 60%의 반응율을 초과하는 능력을 보인 적은 없다 (Kyvistborg et al., Enhancing responses to cancer

immunotherapy; Science. 2018 Feb 2;359(6375):516-517). 게다가, 다수의 암 유형이 이들 치료법으로 다루기 힘들다. 임상에서 기존 면역요법(immunotherapies)를 개선하기 위한 노력의 일환으로, 본 분야는 현재의 치료법의 한계의 잠재적 원인으로서의 인터페론 신호전달(interferon signaling)의 이상(abnormalities) 및 대체 체크포인트(alternative checkpoints)의 상향조절(upregulation)의 역할에 초점을 맞추기 시작했다. 한 가지 이러한 잠재적인 대체 체크포인트는 T-세포 면역글로불린 뮤신-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3, Tim-3)/갈렉틴-9 (Galectin-9) 이다 (예를 들어, Yang 및 Hung; The role of T-cell immunoglobulin mucin-3 and its ligand galectin-9 in antitumor immunity and cancer immunotherapy; Cancer biology and cancer treatment; Oct 2017, Vol.60 No.10: 1058-1064, 및 이들의 참조문헌에서 검토하였음).

[0002] 갈렉틴-9는 두 개의 탄수화물 인식 도메인 (carbohydrate recognition domain, CRD)으로 이루어진 연쇄 반복 렉틴 (tandem-repeat lectin)으로, 호지킨병(Hodgkin's lymphoma, HL)을 앓고 있는 환자에서 1997년에 처음으로 발견되고 기술되었다 (Tureci et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 6416-6422). 세 가지 동형 단백질(isoforms)이 존재하며, 세포 내부에 또는 세포 외부에 위치할 수 있다. 증가한 갈렉틴-9 수준이 흑색종(melanoma), 호지킨병, 간암(hepatocellular cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 위암(gastric cancer), 대장암(colon cancer) 및 투명 세포 신장암(clear cell renal cell cancer)을 포함하는 광범위한 암에서 관찰되어왔다 (Wdowiak et al. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 210). 신장암에서, 높은 갈렉틴-9 발현을 갖는 환자는 더 큰 종양 크기 및 괴사(necrosis)와 함께 더 후기의(advanced) 질병의 진행을 나타냈다 (Kawashima et al.; BJU Int. 2014;113:320-332). 흑색종-공격적인 전이 및 치료에 대한 저항성 때문에 가장 치명적인 암 중 하나로 여겨지는 암-에서, 갈렉틴-9는 종양의 57%에서 발현되었으며, 건강한 대조군과 비교하여 후기 흑색종을 갖는 환자의 혈장에서 상당히 증가해 있었다 (Enninga et al., Melanoma Res. 2016 Oct; 26(5): 429-441). 다수의 연구가 예후 마커(prognostic marker)로서의 Gal-9의 유용성을 보여주었으며, 더 최근에는 잠재적인 새로운 약물 표적(drug target)으로서의 유용성을 보여주었다 (Enninga et al., 2016; Kawashima et al. BJU Int 2014; 113: 320-332; Kageshita et al., Int J Cancer. 2002 Jun 20;99(6):809-16, 및 이들의 참조문헌). 갈렉틴-9는 부착(adhesion), 암세포 집합(cancer cell aggregation), 세포자멸사(apoptosis), 및 주화성(chemotaxis)과 같은 다수의 세포 과정(cellular processes)에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 기술되어왔다. 최근 연구는, 예를 들면 Th1 유형 반응의 음성 조절, M2 표현형(M2 phenotype)으로의 Th2 극성화(Th2 polarization) 및 대식세포(macrophages)의 극성화를 통해 종양을 지원하는 면역 조정(immune modulation)에서의 갈렉틴-9의 역할을 보여주었다. 이 작업은 또한 갈렉틴-9가 T-세포 면역글로불린 및 뮤신 단백질 3(mucin protein 3, TIM-3) 수용체와의 상호작용을 통한 T-세포의 직접적인 불활성화에 관여한다는 것을 보여준 연구들을 포함한다 (Dardalhon et al., *J Immunol.*, 2010, 185, 1383-1392; Sanchez-Fueyo et al., *Nat Immunol.*, 2003, 4, 1093-1101). 갈렉틴-9는 또한 T 세포 분화(differentiation)를 종양 억제성 표현형(tumor suppressive phenotypes)으로 치우치게 하는 것(polarizing) 뿐만 아니라 관용원성(tolerogenic) 대식세포 프로그래밍 및 적응면역 억제(adaptive immune suppression)을 촉진하는데 있어 역할을 하는 것으로 발견되었다 (Daley et al., *Nat Med.*, 2017, 23, 556-567). 췌관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA) 마우스 모델에서, 갈렉틴-9 및 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME)에서의 선천면역세포 상에서 발견되는 수용체 덱틴-1(Dectin-1) 사이의 체크포인트 상호작용의 차단은 TME에서의 항-종양 면역 반응을 증가시키고 종양 진행을 늦추는 것으로 나타났다 (Daley et al., *Nat Med., 2017, 23, 556-567*). 갈렉틴-9는 또한 M2 유형 대식세포의 표면 마커인 CD206에 결합하여, 폐암에서의 장기적 생존 및 낮은 재발 위험과 관련이 있는 대식세포 유래 케모카인(chemokine)인 CVL22(MDC)의 분비 감소를 일으키는 것으로 밝혀졌다 (Enninga et al, J Pathol. 2018 Aug;245(4):468-477).

[0003] 따라서, 갈렉틴-9 및/또는 하나 이상의 이의 수용체의 활성을 조절하는 것은, 단독으로 또는 기존 치료법과 조합하여 신규한 암 치료법 접근을 제공할 수 있다. 인간 갈렉틴-9에 결합하는 신규한 인간 항체 및 이의 암 치료에서의 치료학적 용도가 본원에서 기술된다.

## *발명의 내용*

[0004] 본 개시는 적어도 부분적으로는, 갈렉틴-9(Galectin-9)에 의해 유발된 신호전달(signaling)을 강력하게 억제하는 항-갈렉틴-9 항체(anti-Galectin-9 antibodies)의 개발에 기반을 둔다. 이러한 항체는 갈렉틴-9 신호전달을 억제하고/억제하거나 갈렉틴-9 양성인 병적세포(pathologic cells)를 제거할 수 있어, 갈렉틴-9와 관련된 질병의 치료에 유용할 수 있다.

[0005] 따라서, 본 개시의 한 측면은 분리된 항-갈렉틴-9 항체(anti-Galectin-9 antibody)로서, 상기 항체는 갈렉틴-9

폴리펩타이드(polypeptide), 예를 들면, 인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드의 탄수화물 인식 도메인(carbohydrate recognition domain, CRD) 내의 에피토프(epitope)에 결합하는 것인, 분리된 항체를 제공한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드 및 비-인간 갈렉틴-9 폴리펩타이드(예를 들어, 마우스(mouse) 갈렉틴-9, 래트(rat) 갈렉틴-9, 또는 영장류(primate) 갈렉틴-9) 둘 다에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 갈렉틴-9 CRD들 중 하나에 배타적으로(exclusively) 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 CRD 둘 다에, 예를 들어 유사하거나 다른 친화도(affinities)로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 CRD1 영역 내의 에피토프(epitope)에 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 CRD1 영역 내의 에피토프에 결합하는데, CRD1 영역은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 가진 CRD1 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14, G9.1-9, G9.1-10, 및 G9.1-11 항체로 이루어진 군에서 선택된 참조 항체(reference antibody)와 동일한 에피토프에 결합하고/결합하거나, 상기 CRD1 영역에 결합하는 것을 두고 상기 참조 항체와 경쟁한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 G9.1-8 또는 항체 G9.1-8m13과 동일한 에피토프에 결합하고/결합하거나, 상기 CRD1 영역에 결합하는 것을 두고 항체 G9.1-8 또는 항체 G9.1-8m13와 경쟁한다.

[0006] 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14, G9.1-9, G9.1-10, 및 G9.1-11 항체로 이루어진 군에서 선택된 항체이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8 항체이다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m13 항체이다. 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 상기 참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것과 동일한 중쇄(heavy chain) 상보성 결정부위(complementarity determining regions, CDRs) 및 동일한 경쇄(light chain) CDR을 포함할 수 있다. 하나의 특이적인 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 상기 참조 항체, 예를 들어, 상기 및 본원의 다른 곳에서 제공된 참조 항체 중 임의의 것과 동일한 중쇄 가변 영역(variable region) 및 동일한 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0007] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 21로 필수적으로(essentially) 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 21로 이루어진 $V_L$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 86을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 86으로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 86으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 86을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21로 필수적으로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 86으로 필수적으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 86으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다.

[0008] 일부 실시양태에서, 항-갈렉틴 항체는 SEQ ID NO: 22을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 22로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 22로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 22을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21로 필수적으로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 22로 필수적으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 22로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다.

[0009] 일부 실시양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서. 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361, 364, 374, 366, 및 383로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열, 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 374로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열, 및 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다.

[0010] 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태

에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합하는데, CRD2 영역은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가진 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 1의 잔기(residue) W309에 해당하는 트립토판(tryptophan) 잔기를 포함하는 갈렉틴-9 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 1의 R253, R271, Y330, R334, R341 및 Y236에 해당하는 하나 이상의 잔기를 포함하지 않는 갈렉틴-9 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 1의 잔기 W309에 해당하는 트립토판 잔기를 포함하고 추가적으로 SEQ ID NO: 1의 R253, R271, Y330, R334, R341 및 Y236에 해당하는 하나 이상의 잔기를 포함하지 않는 갈렉틴-9 CRD2 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체(low affinity binder antibodies)로 이루어진 군에서 선택된 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하고/결합하거나, CRD2 영역에 결합하는 것을 두고 상기 참조 항체와 경쟁한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 G9.2-17 또는 항체 G9.2-17mut6와 동일한 에피토프에 결합하고/결합하거나, CRD2 영역에 결합하는 것을 두고 항체 G9.2-17 또는 항체 G9.2-17mut6와 경쟁한다. 일부 양태에서. 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, 및 G9.2-26 항체로 이루어진 군에서 선택된 항체이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17 항체 또는 G9.2-17mut6 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54를 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 54로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 54로 이루어진 $V_L$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 55를 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 55로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 55로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54로 필수적으로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 55로 필수적으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 55로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 56을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 56로 필수적으로 이루어지거나 SEQ ID NO: 56로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 분리된 항체는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 56을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 분리된 항체는 SEQ ID NO: 54로 필수적으로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 56로 필수적으로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 분리된 항체는 SEQ ID NO: 54로 이루어진 $V_L$ 서열 및 SEQ ID NO: 56로 이루어진 $V_H$ 서열을 갖는다.

[0011] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 328, 329, 및 352로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361, 388, 406, 및 407로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열, 및 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_L$ 서열, 및 SEQ ID NOs: 361, 388, 및 407로 나타낸 서열 중 하나 이상을 포함하는 $V_H$ 서열을 갖는다.

[0012] 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 상기 참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것과 동일한 중쇄 상보성 결정부위(complementarity determining regions, CDRs) 및 경쇄 CDR을 포함할 수 있다. 하나의 특이적인 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것과 동일한 중쇄 가변 영역 및 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 상보성 결정부위 1(CDR1), 중쇄 상보성 결정부위 2(CDR2), 및 중쇄 상보성 결정부위 3(CDR3)를 포함하는데, 상기 중쇄 상보성 결정부위들은 전체로서 참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것의 중쇄 CDR들과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 것이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3를 포함하는데, 이들 경쇄 CDR들은 전체로서

참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것의 경쇄 CDR들과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 것이다.

[0013] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 상보성 결정부위 1(CDR1), 중쇄 상보성 결정부위 2(CDR2), 및 중쇄 상보성 결정부위 3(CDR3)를 포함하는데, 상기 중쇄 상보성 결정부위들은 전체로서 참조 항체, 예를 들면 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것의 중쇄 CDR들과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일하고; 상기 항체는 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3를 포함하는데, 이들 경쇄 CDR들은 전체로서 참조 항체, 예를 들어, 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 것의 경쇄 CDR들과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 것이다. 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 상술한 참조 항체와 동일한 중쇄 CDR들 및 동일한 경쇄 CDR들을 포함할 수 있다. 하나의 특이적인 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체, 예를 들어 본원에 제공된 참조 항체 중 임의의 항체의 것과 동일한 중쇄 가변 영역 및 동일한 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, CRD1에 결합하는 바람직한 분리된 항-갈렉틴 9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6,G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14를 포함한다. 일부 양태에서, CRD2에 결합하는 바람직한 분리된 항-갈렉틴 9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더를 포함한다.

[0014] 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위(antigen binding portion)는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0015] 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0016] 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 따라서, 일부 양태에서, 분리된 항-갈렉틴 9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되는데, 상기 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,

82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0017] 일부 양태에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것은 본원에 개시된 참조 항체의 중쇄 가변 도메인(heavy chain variable domain, $V_H$)과 적어도 85% 동일한 중쇄 가변 도메인($V_H$)을 포함할 수 있다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체의 경쇄 가변 도메인(light chain variable domain, $V_L$)과 적어도 85% 동일한 경쇄 가변 도메인($V_L$)을 포함할 수 있다.

[0018] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 55를 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54로 이루어진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 55로 이루어진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 54 및 55를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 각각 SEQ ID NO: 54 및 55로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 클론(clone) 9.2-17이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 56을 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 54 및 56을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 각각 SEQ ID NO: 54 및 56로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 클론 9.2-17 mut6이다.

[0019] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21로 이루어진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 86을 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 86로 이루어진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 21 및 86을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 21 및 86으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 클론 G9.1-8m13이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 22를 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 22로 이루어진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 21 및 22를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 각각 SEQ ID NO: 21 및 22로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 클론 G9.1-8이다.

[0020] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 항체 9.1-8m13의 $V_L$ 영역(SEQ ID NO: 21)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 항체 9.1-8m13의 $V_H$ 영역(SEQ ID NO: 86)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13의 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역(각각 SEQ ID NO: 21 및 86)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0021] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 항체 9.2-17의 $V_L$ 영역(SEQ ID NO: 54)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 항체 9.2-17의 $V_H$ 영역(SEQ ID NO: 55)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.2-17의 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역(각각 SEQ ID NO: 54 및 55)과 동일한 아미노산 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0022] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분(increment))의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역; 및 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역;을 포함한다.

[0023] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 13, 29, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73으로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 13, 29, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역; 및 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역;을 포함한다.

[0024] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 영역은 SEQ ID NO: 21로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다.

[0025] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 86로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 각각 SEQ ID NO: 21 및 86으로 나타낸 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0026] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편(antigen binding fragment)은 SEQ ID NO: 54로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 55로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO: 54 및 55로 나타낸 $V_L$ 영역 및/또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역 및/또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적

인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13의 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0027] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 341-360로 나타낸 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 362-366 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 $X_1X_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8$SYADSVKG (SEQ ID NO: 467)을 포함하고, 이 때 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = I 또는 S, $X_3$ = Y 또는 S, $X_4$ = P 또는 S, $X_5$ = Y 또는 S, $X_6$ = G 또는 S, $X_7$ = Y 또는 S, 및 $X_8$ = T 또는 S 이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 $X_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{11}X_{12}X_{13}$GMDY (SEQ ID NO: 468)을 포함하고, 이 때 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = T, S, 또는 부재(absent), $X_3$ = Y, S, 또는 부재, $X_4$ = S 또는 부재, $X_5$ = W, S, 또는 부재, $X_6$ = S 또는 부재, $X_7$ = G, S, 또는 부재, $X_8$ = G, T, S, 또는 부재, $X_9$ = I, Y, S, 또는 부재, $X_{10}$ = G, S, 또는 Y, $X_{11}$ = W 또는 S, $X_{12}$ = V 또는 S, 및 $X_{13}$ = W 또는 S 이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 $X_1X_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8$SYADSVKG (SEQ ID NO: 467)으로 이루어져 있고, 이 때 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = I 또는 S, $X_3$ = Y 또는 S, $X_4$ = P 또는 S, $X_5$ = Y 또는 S, $X_6$ = G 또는 S, $X_7$ = Y 또는 S, 및 $X_8$ = T 또는 S 이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 $X_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{11}X_{12}X_{13}$GMDY (SEQ ID NO: 468)으로 이루어져 있고, 이 때 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = T, S, 또는 부재, $X_3$ = Y, S, 또는 부재, $X_4$ = S 또는 부재, $X_5$ = W, S, 또는 부재, $X_6$ = S 또는 부재, $X_7$ = G, S, 또는 부재, $X_8$ = G, T, S, 또는 부재, $X_9$ = I, Y, S, 또는 부재, $X_{10}$ = G, S, 또는 Y, $X_{11}$ = W 또는 S, $X_{12}$ = V 또는 S, 및 $X_{13}$ = W 또는 S 이다.

[0029] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CRD1은 SEQ ID NO: 328을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 337을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CRD1은 SEQ ID NO: 328로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는

이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 337로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m13와 동일한 $V_L$ CDR들을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 361을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 366을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 383을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 361로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 366으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 중쇄 가변 영역 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 383로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13과 동일한 $V_H$ CDR들을 포함한다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 이 때: 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383을 포함한다. 일부 양태에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337;, 및 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR들을 포함한다.

[0030] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 352를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 이루어져 있는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 352를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함한다. 일부 양태에서, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17과 동일한 $V_L$ CDR들을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17와 동일한 $V_H$ CDR들을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352; 및 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR들을 포함한다.

[0031] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도

80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 362-366 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항체 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13의 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 이 때: 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가지고. 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 하나의 특이적인 양태에서, 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13과 동일한 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증

분)의 서열 동일성을 가진다. 일부 양태에서, 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 일부 양태에서, 항체 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가지고; 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다.

[0033] 본원에서 제공된 항-갈렉틴 항체 중 임의의 것의 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄 불변 영역(constant region)은 본원에서 기술된 임의의 IgG 서브패밀리(fubfamily), 예를 들어, IgG1 또는 IgG4 중 임의의 것의 인간 IgG (감마 중쇄(gamma heavy chain))로부터 유래한 것이다.

[0034] 일부 양태에서, 바람직한 항-갈렉틴 항체 경쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 88-98 및 SEQ ID NO: 99-115로 나타낸 서열과 일치한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95로 나타낸 경쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108로 나타낸 경쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 바람직한 항-갈렉틴 항체 중쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299로 나타낸 서열 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체) 및 SEQ ID NO: 141-168; 194-220; 247-274; 300-327로 나타낸 서열 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)과 일치한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1으로부터 유래한 것이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 136의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, IgG1은 최소한의 Fc 수용체 결합(engagement)을 갖는 돌연변이체(mutant)이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 189의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄 불변 영역은 인간 IgG4로부터 유래한 것이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 242의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 IgG4는 IgG4 교환 돌연변이체(exchange mutant)이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 295의 중쇄 서열을 포함한다.

[0035] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 157의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 210의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 263의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 316의 중쇄 서열을 포함한다.

[0036] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136으로 나타낸 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189로 나타낸 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체

의 중쇄는 SEQ ID NO: 295로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263으로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316으로 나타낸 중쇄 서열(또는 이의 가변 영역)에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 136의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 189의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 242의 중쇄 서열을 포함한다.

[0037] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 295의 중쇄 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 157의 중쇄 서열을 포함한다.

[0038] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 210의 중쇄 서열을 포함한다.

[0039] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 263의 중쇄 서열을 포함한다.

[0040] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 316의 중쇄 서열을 포함한다.

[0041] 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 136에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 189에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 242에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 295에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다.

[0042] 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 157에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 210에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 263에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동

일성을 가진 경쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 316에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진 중쇄 아미노산 서열;을 포함한다.

[0043] 본원에 제공된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것이 $V_H$ 3-48의 중쇄 가변 영역 골격(framework); 및/또는 $V_\kappa$ 1-39의 경쇄 가변 영역 골격을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에서 기술된 $V_H$ 및/또는 $V_L$ 골격 중 임의의 것은 생식계열(germline) $V_H$ 및/또는 $V_L$ 유전자이다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 전장 항체(full-length antibody) (예를 들어, IgG 분자) 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 Fab 또는 단일-사슬 항체(single-chain antibody)이다. 임의의 예시에서, 상기 항체는 인간 항체(human antibody) 또는 인간화 항체(humanized antibody)이다.

[0044] 다른 측면에서, 본 개시는 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것을 암호화하는 분리된 핵산(nucleic acid) 또는 상기 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것을 전체로서 암호화하는 핵산 세트를 제공한다. 일부 예시에서, 상기 항체의 중쇄 및 경쇄는 두 개의 분리된 핵산 분자(핵산 세트)에 의해 암호화된다. 다른 예시에서, 상기 항체의 중쇄 및 경쇄는 한 개의 핵산 분자에 의해 암호화되는데, 상기 핵산 분자는 멀티시스트로닉 포맷(multicistronic format)이거나, 별개의 프로모터들(promoters)의 통제 하에 있을 수 있다. 일부 양태에서, 상기 핵산 또는 핵산 세트는 한 개 또는 두 개의 벡터(vectors) 상에 위치한다. 일부 실시예에서, 상기 한 개 또는 두 개의 벡터는 한 개 또는 두 개의 발현 벡터(expression vectors)일 수 있다. 나아가, 본 개시는 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체를 암호화하는 분리된 핵산 또는 핵산 세트 중 임의의 것을 포함하는 숙주 세포(host cell)을 제공한다.

[0045] 또한 본원에서 항-갈렉틴-9 항체를 생산하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 항체의 발현을 허용하는 적합한 환경하에서 본원에 기술된 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 생산된 상기 항체를 세포 배양액(cell culture) (예를 들어, 배양 배지(culture medium)로부터)으로부터 수거하는 단계;를 포함한다.

[0046] 나아가, 본 개시는 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것 또는 이를 암호화하는 핵산(들), 및 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0047] 또다른 측면에서, 본 개시는 대상체(subject)에서 갈렉틴-9-매개 세포 신호전달(Galectin-9-mediated cell signaling)을 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-갈렉틴-9 항체 또는 항-갈렉틴-9 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량(effective amount)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것 또는 그것을 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 양태에서, 이를 필요로 하는 상기 대상체는 자가면역 질환(autoimmune disease), 고형암(solid cancer), 미생물 질환(microbial disease), 혈액 종양(hematological malignancy), 또는 알러지 질환(allergic disorder)을 갖고 있거나, 가진 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험이 있는 인간 환자이다. 바람직한 자가면역 질환은 류마티스 질환(rheumatoid condition) (예를 들어, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)), 자가면역 호흡기 질환(autoimmune respiratory disease), 자가면역 대사이상(autoimmune metabolic disorder) 및/또는 내분비이상(endocrine disorder)(예를 들어, 제1형 당뇨병), 또는 섬유화 질환(fibrotic condition)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 고형암은 췌관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA), 대장암(colorectal cancer, CRC), 흑색종(melanoma), 담관암종(cholangiocarcinoma), 유방암(breast cancer), 소세포 및 비소세포 폐암(small cell and non small cell lung cancer), 상부 및 하부 위장관암(gastrointestinal malignancies), 위암(gastric cancer), 편평세포 두경부암(squamous cell head and neck cancer), 비뇨생식기암(genitourinary cancer), 간세포암종(hepatocellular carcinoma), 난소암(ovarian cancer), 육종(sarcomas), 악성중피종(mesothelioma), 교모세포종(glioblastoma), 식도암(esophageal cancer), 방광암(bladder cancer), 요로상피암(urothelial cancer), 신장암(renal cancer), 자궁경부암(cervical cancer) 및 자궁내막암(endometrial cancer)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 혈액 종양은 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 림프종(lymphomas), 다발성 골수종(multiple myeloma), 및 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes), 또는 골수증식 종양(myeloproliferative neoplasms) 및 기타 골수증식성 및 골수형성이상 질환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9 및 덱틴-1(Dectin-1) 사이의 상호작용을 차단하기에 충분한 것이다. 일부 양태에서, 상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9 및 CD206 사이의 상호작용을 차단하기에 충분한 것이다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9 및 Tim-3 사이의 상호작용을 차단하기에 충분한 것이지만,

이에 한정되지 않는다.

[0048] 나아가, 본 개시는 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포를 (예를 들면, 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cell cytotoxicity), 또는 ADCC을 통해) 변형, 제거 및/또는 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 항-갈렉틴-9 항체를 발현하는 병적세포를 가진 대상체에게 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 대상체는 갈렉틴-9를 발현하는 암세포 및/또는 가라렉틴-9를 발현하는 병적면역세포(pathologic immune cells)를 가진 인간 환자이다. 일부 양태에서, 상기 약제학적 조성물의 유효량은 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포에 대해 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC)을 개시하거나 상기 세포를 차단(block)하기에 충분한 것이다. 본원에 기술된 치료 방법 중 임의의 것은 체크포인트 분자(checkpoint molecule)의 저해제, 공동-자극 수용체(co-stimulatory receptor)의 활성화제, 또는 선천면역세포 표적(innate immune cell target)의 저해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3 및 A2aR를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 공동-자극 수용체는 OX40, GITR, CD137, CD40, CD27, 및 ICOS를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 선천면역세포 표적은 KIR, NKG2A, CD96, TLR, 및 IDO를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0049] 본 개시는 또한 갈렉틴-9와 관련된 질병 (예를 들어, 본원에 기술된 것들)을 치료하는데 사용되는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 약제학적 조성물은 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것과 같은 항-갈렉틴-9 항체, 또는 그러한 항체를 암호화하는 핵산(들), 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 또한, 본 개시는 본원에 기술된 것과 같은 표적 질병을 치료하는데 사용하는 약제(medicament)를 제조하기 위한 항-갈렉틴-9 항체 또는 암호화하는 핵산의 사용을 제공한다.

[0050] 본 발명의 하나 이상의 양태의 세부사항은 아래의 설명에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징 또는 이점은 다음의 도면 및 여러 양태의 상세한 설명, 및 또한 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0051] 다음의 도면은 본 명세서의 일부를 형성하는 것이고 본 개시의 특정 측면을 더욱 설명하기 위해 포함된 것이며, 이는 본원에 나타낸 특정 양태의 상세한 설명과 함께 도면을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다.

***도 1a 내지 1b***는 파지 ELISA(phage ELISA)를 이용하여 갈렉틴-9 CRD2에 대한 Fab의 결합 특성을 나타낸 도표를 포함한다. 도 1a: 파지 ELISA로 나타낸 인간 및 마우스 갈렉틴-9에 대한 결합. 도 1b: 경쟁 파지 ELISA(competition phage ELISA)로 확인한 Fab 클론의 갈렉틴-9 CRD2에 대한 친화도(affinity).

***도 2a 내지 2b***는 파지 ELISA를 이용하여 갈렉틴-9 CRD1에 대한 Fab의 결합 특성을 나타낸 도표를 포함한다. 도 2a: 파지 ELISA로 나타낸 인간 및 마우스 갈렉틴-9 CRD1에 대한 결합. 도 2b: 경쟁 파지 ELISA(competition phage ELISA)로 확인한 Fab 클론의 갈렉틴-9 CRD1에 대한 친화도.

***도 3a 내지 3b***는 경쟁 파지 ELISA를 이용하여 G.9-2 Fab 클론의 에피토프 비닝(binning)(CdRD2에 대한 결합)을 나타낸 도표를 포함한다. 도 3a: Fab 클론에 결합하는, 파지-디스플레이된(phage-displayed) 갈렉틴-9 CRD2의 첨가 전에 정제된 G9.2-1 또는 G9.2-3 Fab로 전-배양된 마우스 갈렉틴-9 CRD2-코팅 웰(mouse Galectin-9 CRD2-coated wells). 도 3b: Fab 클론에 결합하는, 파지-디스플레이된 갈렉틴-9 CRD2의 첨가 전에 정제된 G9.2-15 또는 G9.2-17 Fab로 전-배양된 인간-갈렉틴-9 CRD2-코팅 웰.

***도 4***는 비즈-기반 결합 분석(bead-based binding assay)을 이용하여 특정한 정제된 G9.2 Fab의 갈렉틴-9 CRD2에 대한 친화도를 나타낸 도표를 포함한다. 곡선은 일대일(one-to-one) 결합 모델의 최적합(best fit)을 나타낸다. 좌측 상단: G9.2-1 Fab. 우측 상단: G9.2-3 Fab. 좌측 하단: G9.2-15 Fab. 우측 하단: G9.2-17 Fab. 정확한 Kd 값 (Apparent Kd values)은 표로 나타냈다.

***도 5***는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 특징한 정제된 G9.1 Fab의 CRD1에 대한 친화도를 나타낸 도표를 포함한다. 실험은 도 4와 같은 방식으로 수행하였다. 좌측 상단: G9.1-6 Fab. 우측 상단: G9.1-5 Fab. 좌측 하단: G9.1-8 Fab. 우측 하단: G9.1-11 Fab. 정확한 Kd 값은 표로 나타냈다.

***도 6***은 인간(상단) 갈렉틴-9의 CRD2 및 마우스(하단) 갈렉틴-9의 CRD2에 결합하는 Fab G9.2-15 및 Fab G9.2.17의 표면 플라즈몬 공명 분석(surface plasmon resonance analysis)을 나타낸 도표를 포함한다. 본 실험의 결합 및 분리 단계(phases)는 상단 패널에 표시하였다. 좌측: G9.2-15 Fab. 우측: G9.2-17 Fab.

*도 7*은 인간(상단) 갈렉틴-9의 CRD2 및 마우스(하단) 갈렉틴-9의 CRD2에 결합하는 G9.2-17 인간 IgG4의 SPR 분석을 나타낸 도표를 포함한다. 회색 줄은 비-결합 음성 대조군, G9.2-동종(iso) 인간 IgG4의 센서그램(sensorgrams)을 나타낸다.

*도 8*은 갈렉틴-9 CRD2에 대한 Fab를 갖는 세포주(cell line) 샘플의 염색을 나타낸 도표를 포함한다. 유세포분석(flow cytometery) 데이터의 히스토그램(histograms)을 나타냈다. 좌측 상단: G9.2-1 Fab. 우측 상단: G9.2-3 Fab. 좌측 하단: G9.2-15 Fab. 우측 하단: G9.2-17 Fab.

*도 9*는 갈렉틴-9 매개 덱틴-1 신호전달의 활성화에 대한 G9.2-17 및 G9.1-8의 저해 효과를 나타낸 도표이다.

*도 10a 내지 도10b*는 조직적 돌연변이형성(systematic mutagenesis)에 의한 인간 갈렉틴-9 CRD2 상의 G.9-2.17의 에피토프 매핑(epitope mapping)을 나타낸 도표를 포함한다. 도 10a: 파지 ELISA로 확인한 갈렉틴-9 CRD2 돌연변이체에 대한 G9.2-17의 결합 활성을 나타낸 도표. ELISA 신호의 감소는 G9.2-17 결합에 결정적인 갈렉틴-9 CRD2 상의 위치(site)를 나타낸다. 도 10b: 인간 갈렉틴-9 CRD2 (PDB ID 3NV2)의 결정 구조상에 표시한(mapped) W309의 위치를 나타낸 도표로서, W309의 위치는 결정 구조 상에 표시한 당질 리간드(sugar ligand)의 결합 위치의 반대편에 있다 (W309는 UniProt ID 000182-2; PDB ID 3NV2의 W277과 일치한다).

*도 11*은 Fab G9.2-17 (상단), Fab G9.2-17mut6 (중간) 및 Fab G9.2-Iso (하단)의 사이즈-배제 크로마토그래피 분석(size-exclusion chromatography analyses)을 나타낸 도표를 포함한다. 정제된 Fab 샘플은 PBS 중의 TOSOH TSK Bioassist G2WXL Column 상에 처리하고 280 nm에서의 흡광도를 이용하여 측정했다.

*도 12*는 인간(좌측) 및 마우스(우측) 갈렉틴-9의 CRD2에 결합하는 Fab G9.2-17 (상단) 및 Fab G9.2.17mut6 (하단)의 표면 플라즈몬 공명 분석을 나타낸 도표를 포함한다. 인간 또는 마우스 갈렉틴-9 CRD2는 Pall ForteBio Pioneer 기기 상에 뉴트라비딘(neutravidin)과 함께 미리 로딩된(preloaded) Avicap 칩(Avicap chip) 상에 고정시켰다. 이어서 Fab 샘플은 OneStep 방법을 이용해 흘려보냈다(flowed). 본 실험의 결합 및 분리 단계는 상단 패널에 표시하였다.

*도 13*은 파지 ELISA를 이용하여 야생형 갈렉틴-9 CRD2 또는 W3039K 돌연변이체에 대한 G9.2 Fab 클론의 결합 특성을 나타낸 그래프이다. 인간 갈렉틴-9 CRD2에 대한 Fab 클론의 결합은 파지 ELISA를 이용하여 분석했다. 바이오틴화된(biotinylated) 야생형 인간 갈렉틴-9 CRD2, W309K 갈렉틴-9 CRD2 돌연변이체 중 하나, 또는 G9.2-17 IgG로 전-배양한 갈렉틴-9 CRD2를 뉴트라비딘-코팅된 웰에 고정시키고 각각의 파지-디스플레이화된 Fab 클론과 배양하였다.

*도 14*는 갈렉틴-9 차단이 췌장암 동물 모델(KPC 마우스)에서 상당한 생존 연장(extension)을 야기한다는 것을 보여주는 카플란-마이어 분석(Kaplan-Meier plot)이다.

*도 15*는 갈렉틴-9의 차단 및 항-PD1이 우수한 반응을 생성한다는 것을 보여주는 마우스 종양의 사진이다.

*도 16*은 G9.2-17 mIgG1을 처리한 마우스의 종양 덩어리(mass)를 나타낸 막대 그래프이다. 동소 이식한(orthotopically implanted) KPC 종양을 가진 마우스(N=10/그룹)는 상업적(commercial) 동종형(isotype) (200 μg) 도는 상업적 αGal9 (200 μg) mAb 또는 G9.2-Iso mIgG1 (200 μg) 또는 G9.2-17 mIgG1를 3주 동안 매주 1회씩 2회 용량(200 μg 또는 400 μg)으로 처리하였다. 종양을 떼어내서 무게를 재고, 이어서 유세포분석을 위해 가공하고 염색했다.

*도 17*은 G9.2-17 mIgG2a를 단독으로 또는 αPD1 mAb와 함께 처리한 마우스의 종양 무게를 나타낸 막대 그래프이다. 동소 이식한 KPC 종양을 가진 마우스(N=10/그룹)는 상업적 αPD-1 (200 μg) mAb 또는 G9.2-17 mIg2a (200 μg), 또는 G9.2-17 및 αPD-1의 조합, 또는 적절한 동종형(matched isotype)을 3주 동안 매주 1회씩 처리하였다. 종양을 떼어내서 무게를 재고, 이어서 유세포분석을 위해 가공하고 염색했다. 각 포인트는 마우스 한 마리를 나타낸다; $*p<0.05$; $**p<0.01$; $***p<0.001$; $****p<0.0001$; 비대응 스튜던트 t-검정(unpaired Student's *t*-test)에 따름.

*도 18a 내지 18c*는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, 인간 갈렉틴-9 CRD1에 대한 정제된 G9.1-8m1-5 mIgG1의 결합을 나타낸 그래프이다.

*도 19a 내지 19g*는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, 인간 갈렉틴-9 CRD1에 대한 정제된 G9.1-8m6-11 Fab의 결합을 나타낸 그래프이다.

*도 20a 내지 20c*는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, 인간 갈렉틴-9 CRD1에 대한 정제된 G9.1-8m8, 9,

및 11 mIgG2a 항체의 친화도를 나타낸 그래프이다.

***도 21a 내지 21d***는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, 인간 갈렉틴-9 CRD1에 대한 정제된 G9.1-8m11-14 Fab의 결합을 나타낸 그래프이다.

***도 22a 내지 22d***는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, 인간 갈렉틴-9 CRD1에 대한 정제된 G9.1-8m12-14 mIgG2a 항체의 결합을 나타낸 그래프이다.

***도 23a 내지 23b***는 Gal-9 항체가 저캣(Jurkat) 세포의 갈렉틴-9 유도 세포자멸사(Galectin-9 induced apoptosis)를 저해한다는 것을 보여주는 세포자멸사 분석 결과를 나타낸 그래프이다. 저캣 세포를 갈렉틴-9 (280 nM), G9.2-17 IgG (1 μM), 및/또는 G9.1-8m13 IgG (1 μM)를 6 시간 동안 처리하거나 처리하지 않았다 (도 23a). 이어서 세포는 아넥신-V(annexin-V) 및 PI로 염색하고 유세포분석을 진행했다. 아넥신-V 양성 세포는 초기 및 후기 단계의 세포자멸사 중인 세포 모두를 나타낸다. 막대는 각각 데이터 포인트로 나타낸 세 번의 결과(three replicates)의 평균치를 나타낸다. 통계학적 분석은 비대응 스튜던트 t-검정으로 수행하였다 (*$p$<0.05; **$p$<0.01; ***$p$<0.001; ****$p$<0.0001).

***도 24***는 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체가 갈렉틴-9 및 CD206 사이의 상호작용을 저해한다는 것을 보여주는 분석의 판독출력(readout)을 나타낸 그래프이다. 도 24a는 G9.1-8m13, 또는 G9.2-17 항체를 첨가하지 않은 경우와 첨가한 경우의 고정된 인간 갈렉틴-9 및 용해성(soluble) CD206 사이의 상호작용을 측정한 ELISA를 나타낸 그래프이다. 동종형 항체는 대조군 역할을 한다. 갈렉틴-9 코팅된 웰은 G9.1-8m13, G9.2-17, 두 항체의 조합, 또는 동종형과 함께 또는 이들을 제외하고, CD206과 배양하였다. (실험은 세 번 반복하여 수행하였음; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001; 비대응 스튜던트 t-검정에 의함). 이들 결과는 G9.1-8m13 및 G9.2-17 항체 모두가 갈렉틴-9 및 CD206 사이의 상호작용을 저해하며 이들의 효과가 가산적(additive)이라는 것을 보여준다.

***도 25***는 비즈-기반 결합 분석을 이용하여 나타낸, G9.18 (WT)과 비교한 인간 갈렉틴-9 CDR2에 대한 정제된 G9.1-8m12-14 mIgG2a 항체의 결합을 나타낸 선 그래프이다.

***도 26a 및 26b***는 동종형 대조군 (100 nM)과 비교하여 9.2-17 IgG4 (100 nM)를 처리한 췌장선암종(pancreatic adenocarcinoma) 일차 종양 샘플(primary tumor sample) 환자-유래 기관형 종양 스페로이드(patient-derived organotypic tumor spheroids, PDOTs)의 CD3+ T 세포에서의 TNF-알파 (도 26a) 및 IFG감마 (도 26b) 발현을 나타낸 막대 그래프이다.

***도 27a 내지 27c***는 IgG1 또는 IgG4 동종형 대조군(100 nM)과 비교하여 9.2-17 IgG1 (100 nM) 또는 9.2-17 IgG4 (100 nM)를 처리한 췌장선암 일차 종양 샘플 환자-유래 기관형 종양 스페로이드(PDOTS)의 CD3+ T 세포에서의 CD44 (도 27a), TNF-알파 (Fig. 27b) and IFN감마 (Fig. 27c) 발현을 나타낸 막대 그래프이다.

***도 28a 내지 28f***는 IgG4 동종형 대조군 (100 nM)과 비교하여 9.2-17 IgG4 (100 nM)를 처리한 담낭암(Gall Bladder Cancer) 종양 샘플 (PDOTS)의 면역 프로파일 발현 (immune profile expression)을 나타낸 막대 그래프이다; CD3+ T 세포의 CD44 (도 28a), CD3+ T 세포의 TNF-알파 (도 28b), CD4+ T 세포의 CD44 (도 28c), CD4+ T 세포의 TNF-알파 (도 28d), CD8+ T 세포의 CD44 (도. 28e), CD8+ T 세포의 TNF-알파 (도 28f).

***도 29a 내지 29c***는 IgG1 (100 nM) 또는 비처리 대조군(untreated control) (Utx)과 비교하여 9.2-17 IgG1 (100 nM) 또는 9.2-17 IgG4 (100 nM)를 처리한 대장암 환자 (PDOT)의 간전이(liver metastasis) 샘플의 CD3+ T 세포에서의 CD44 (도 29a), TNF-알파 (도 29b) 및 IFN감마 (도 29c) 발현을 나타낸 막대 그래프이다.

***도 30***은 B16F10 피하 동종이식 모델(subcutaneous syngeneic model)에서의 9.2-17의 효과를 나타낸 선 그래프이다. 종양은 피하에 이식(engrafted)하였고 G9.2-17 IgG1 마우스 mAb를 처리하였다. 범례(legend)에 달리 특정되지 않은 한, 동물에게 0일 및 4일차에 정맥 내(intravenously, i.v.) 투여하였다.

***도 31***은 B16F10 피하 동종이식 모델에서의 9.2-17의 효과를 나타낸 선 그래프이다. whddidd은 피하에 이식하였고 G9.2-17 IgG2a 마우스 mAb를 처리하였다. 동물에게 0일차 및 그 후 본 실험이 종료될 때까지 4일마다 1회씩 투여하였다.

***도 32***는 CRL-2134 세포주를 바이오틴화된 Fab와 배양하고, 결합된 Fab를 DyLight 650과 결합한(conjugated) 뉴트라비딘을 사용하여 측정한 세포 기반 결합 분석을 나타낸 그래프이다. 그리고나서 샘플을 유세포분석으로 분석하였다. 갈렉틴-9 항체 9.2-17에 대해 간한 신호가 관찰되었으나, 동종형 대조군에서는 그렇지 않았다. 두

포맷에서의 Gal-9 항체의 $K_D$ (nM) 값은 다음과 같다: G9.2-17 hIgG1: 0.41±0.07; G9.2-17 mIgG1: 2.91±0.66.

***도 33a 및 33b***는 항-갈렉틴-9 항체의 열안정도(thermal stability) 측정을 나타낸 그래프이다. 형광 방출(fluorescence emission)의 첫 번째 유도체(derivative)는 온도의 함수로 표시하였다 (-dF/dT). 융해온도(melting temperature)는 피크가 관찰될 때의 온도로 나타난다. 열전이(thermal transition)는 특히 다음에 기술된 방법: Vedadi et al., Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination; Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 24;103(43):15835-40;에 따라 분당 1℃의 가열온도(heating rate)를 갖는 실시간 PCR(real-time PCR) 기기를 이용하여 fluorophor SYPRO Orange (ThermoFisher사)의 결합에서의 변화를 사용해 측정하였다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0052] 갈렉틴-9(Galectin-9) (예를 들어, 인간, 마우스, 또는 둘 다)에 결합할 수 있는 항체가 본원에서 제공된다. 일부 양태에서, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 CRD1 및/또는 CRD2 도메인 내의 한 개 이상의 에피토프(epitopes)에 결합한다. 이러한 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 매개되는 신호전달 (예를 들어, 갈렉틴-9/덱틴-1(Dectin-1) 또는 갈렉틴-9/Tim-3에 의해 매개되는 신호전달 경로)를 억제하거나 예를 들면 ADCC를 통해 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포(pathologic cells)를 제거할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 임의의 갈렉틴-9 신호전달을 저해하는 것 및/또는 갈렉틴-9 양성의 병적세포를 제거하는 것에 사용될 수 있고, 따라서 갈렉틴-9와 관련된 질병, 예를 들면, 자가면역 질환(autoimmune disease), 고형암(solid cancer), 알러지 질환(allergic disorder), 또는 혈액 종양(hematological malignancies)과 같은 혈액 질환의 치료에 유용하다.

[0053] 연쇄 반복 렉틴 (tandem-repeat lectin)인 갈렉틴-9는 베타-갈락토시드(beta-galactoside)-결합 단백질로서, 세포-세포 및 세포-기질(matrix) 상호작용을 조절하는 역할을 한다는 것이 알려졌다. 이것은 호지킨병(Hodgkin's disease) 조직 및 기타 병적 상태에서 매우 과발현되는 것으로 밝혀졌다. 이것은 또한 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME)에서 순환하는 것으로 밝혀졌다.

[0054] 갈렉틴-9는 덱틴-1(Dectin-1)과 상호작용하는 것으로 밝혀졌는데, 덱틴-1은 PDA의 대식세포(macrophages)뿐만 아니라 암세포 상에서 높게 발현되는 선천면역 수용체(innate immune receptor)이다 (Daley D, et al. Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance; *Nat Med*. 2017;23(5):556-6). 갈렉틴-9의 근원(source)와 관계없이, 이것과 덱틴-1의 상호작용을 저해하는 것은 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 세포의 항-종양 면역(anti-tumor immunity)의 필수적인 매개체로의 리프로그래밍을 야기하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 갈렉틴-9는 덱틴-1에 의해 매개되는 신호전달을 차단하기 위한 귀중한 치료학적 표적 역할을 한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 및 덱틴-1 사이의 상호작용을 저해한다.

[0055] 갈렉틴-9는 또한 TIM-3과 상호작용하는 것으로 밝혀졌는데, TIM-3은 모든 종류의 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia) (M3(급성 전골수세포 백혈병(acute promyelocytic leukemia))는 제외함)의 백혈병 줄기세포의 표면 상에서는 발현되지만, 정상적인 인간 조혈모세포(hematopoietic stem cells, HSCs)에서는 발현되지 않는 타입 I 세포 표면 당단백질(type I cell surface glycoprotein)이다. 갈렉틴-9 결합(ligation)으로 야기된 TIM-3 신호전달은 다면발현효과(pleiotropic effect)를 가지는 것으로 밝혀졌는데, Th1 세포에서 세포자멸사(apoptosis)를 유도하고(Zhu et al., *Nat Immunol.*, 2005, 6:1245-1252) 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)의 분비를 자극하고, 단핵구(monocyte)의 수지상세포(dendritic cell)로의 성숙을 야기하고, 선천면역에 의한 염증을 초래한다 (Kuchroo et al., *Nat Rev Immunol.*, 2008, 8:577-580). 추가적인 갈렉틴-9/TIM-3 신호전달은 NF-κB 및 β-카테닌(β-catenin) 신호전달을 공동-활성화하는 것으로 밝혀졌는데, 이 두 경로는 LSC 자기-재생(self-renewal)을 촉진한다 (Kikushige et al., *Cell Stem Cell*, 2015, 17(3):341-352). 갈렉틴-9/TIM-3 결합을 방해하는 항-갈렉틴-9 항체는 치료학적 효과를 가질 수 있으며, 특히 백혈병 및 기타 혈액 종양에 대해 치료학적 효과를 가질 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 및 TIM-3 사이의 상호작용을 저해한다.

[0056] 갈렉틴-9는 또한 CD206과 상호작용하는 것으로 밝혀졌는데, CD206은 M2 극성화된 대식세포(macrophages)에서 높게 발현되어 종양 생존(tumor survival)을 촉진하는 마노스(mannose) 수용체이다 (Enninga et al., CD206-positive myeloid cells bind galectin-9 and promote a tumor-supportive microenvironment. J Pathol. 2018 Aug;245(4):468-477). CD206을 발현하는 종양-관련 대식세포는 종양 면역억제(immunosuppression), 혈관신생(angiogenesis), 전이, 및 재발(relapse)의 매개체이다 (예를 들어, Scodeller et al., Precision Targeting

of Tumor Macrophages with a CD206 Binding Peptide. M1 and M2 had been described as the functional states of macrophages; Sci Rep. 2017 Nov 7;7(1):14655, 및 이의 참조문헌을 참고할 것). 구체적으로, M1 (또한 관행적으로 활성화된 대식세포라고 명명됨)은 Th1-관련 사이토카인(cytokines) 및 박테리아 산물에 의해 유발되고, 높은 수준의 IL-12를 발현하며, 종양파괴성(tumoricidal)이다. 이와 대조적으로, M2 (소위 대안적 활성화된 대식세포라고 불림)는 Th2-관련 인자에 의해 활성화되고, IL-10과 같은 높은 수준의 항-염증 사이토카인을 발현하며, 종양진행을 촉진한다 (Biswas and Mantovani; Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm; Nat Immunol. 2010 Oct; 11(10):889-96). M2의 종양-촉진 효과 (pro-tumoral effects)는 혈관신생의 촉진, 침투(invasion) 및 전이의 진행, 및 화학요법-유도 세포자멸사로부터의 종양세포의 보호를 포함한다 (Hu et al., Functional significance of macrophages in pancreatic cancer biology;Tumour Biol. 2015 Dec; 36(12): 9119-9126, 및 이의 참조문헌). 종양-관련 대식세포는 M2-유사 표현형을 가지고 종양촉진 역할을 할 것으로 생각된다. 갈렉틴-9는 M2 표현형을 향해 골수성 세포 분화를 매개하는 것으로 밝혀졌다 (Enninga et al., Galectin-9 modulates immunity by promoting Th2/M2 differentiation and impacts survival in patients with metastatic melanoma; Melanoma Res. 2016 Oct;26(5):429-41). 갈렉틴-9 결합 CD206이, 앞서 덱틴에 대해 밝혀진 것과 유사하게, M2 표현형을 향해 TAM의 리프로그래밍을 야기할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 갈렉틴-9의 CD206과의 상호작용을 차단하는 것은 항-갈렉틴 항체, 예를 들면, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17와 같이 표 1 및 표 2에 기술된 것에 의해 제공되는 하나의 매커니즘일 수 있으며, 치료학적으로 유용할 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 및 CD206 사이의 상호작용을 저해한다.

[0057] 갈렉틴-9는 또한 단백질 이황화 이성질화효소(protein disulfide isomerase, PDI) 및 4-1BB와 상호작용하는 것으로 밝혀졌다 (Bi S, et al. Galectin-9 binding to cell surface protein disulfide isomerase regulates the redox environment to enhance T-cell migration and HIV entry; Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(26):10650-5; Madireddi et al. Galectin-9 controls the therapeutic activity of 4-1BB-targeting antibodies. J Exp Med. 2014;211(7):1433-48).

[0058] 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9와 관련된 질환(예를 들면, 갈렉틴-9 신호전달이 역할을 하는 질환)을 치료하기 위한 치료제(therapeutic agents) 역할을 할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 매개되는 신호전달 경로를 차단할 수 있다. 예를 들면, 상기 항체는 갈렉틴-9 및 이의 결합 파트너 (예를 들면, 덱틴-1, TIM-3 또는 CD206) 사이의 상호작용을 방해하여 갈렉틴-9/리간드(Ligand) 상호작요엥 의해 유발되는 신호전달을 차단할 수 있다. 이에 대신하여, 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 또한 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포의 차단 및/또는 예를 들면 ADCC, CDC, 또는 ADCP와 같은 상기 세포에 대해 세포독성 (cytotoxicity)을 유도하여 치료학적 효과를 발휘할 수 있다. 병적세포는 질환의 개시 및/또는 발달에 직접적 또는 간접적으로 기여하는 세포를 지칭한다.

[0059] 따라서, 항-갈렉틴-9 항체 및 갈렉틴-9와 관련된 질환을 치료하기 위한 이의 치료학적 용도가 본원에 기술된다.

[0060] **갈렉틴-9에 결합하는 항체**

[0061] 본 개시는 갈렉틴-9, 예를 들면, 인간 및/또는 마우스 갈렉틴-9에 결합하는 항체를 제공한다.

[0062] 일부 예시에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴 항체는 갈렉틴-9의 탄수화물 인식 도메인(carbohydrate recognition domain, CRD), 예를 들면, CRD1 또는 CRD2 내의 에피토프에 결합한다. 일부 예시에서, 항-갈렉틴 항체는 CRD1 및 CRD2에 결합할 수 있다. 갈렉틴-9는 본 기술분야에 잘 알려진 단백질이다. 예를 들어, NCBI GenBank 등록번호(Accession No,) BAB83625.1 및 NP_034838.2는 각각 인간 및 마우스 갈렉틴-1의 정보를 제공한다. 바람직한 인간 및 마우스 갈렉틴-9 폴리펩타이드(polypeptides)가 본원에서 제공된다; 인간 갈렉틴-9 (동형 단백질 (isoform) 1; aka "길이가 긴(long);")는 SEQ ID NO: 1로 제공된다; 인간 CRD1 및 CRD2는 본원에서 각각 SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 4로 제공된다; 마우스 갈렉틴-9 (동형 단백질 1; aka "길이가 긴;")는 SEQ ID NO: 2로 제공된다; 인간 및 마우스 CRD1 및 CRD2는 본원에서 각각 SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 6으로 제공된다.

[0063] 인간 갈렉틴-9의 CRD1 도메인(SEQ ID NO: 3)은 SEQ ID NO:1의 1-148번 잔기를 포함하고, CRD2 도메인(SEQ ID NO: 4)은 SEQ ID NO: 1의 218-355번 잔기에 걸쳐있다. 유사하게, 쥣과(murine) 갈렉틴-9의 CRD1 도메인(SEQ ID NO: 5)은 SEQ ID NO:2의 1-147번 잔기에 걸쳐있고, CRD2 도메인(SEQ ID NO: 6)은 SEQ ID NO: 2의 226-353번 잔기에 걸쳐있다.

[0064] 다른 종(species) 유래의 갈렉틴-9 폴리펩타이드가 본 기술분야에 알려져 있으며, 인간 서열 또는 마우스 서열

을 쿼리(query)로 사용하여, 예를 들면 GenBank와 같은 공개적으로 이용 가능한 유전자 데이터베이스로부터 얻을 수 있다. 갈렉틴-9 폴리펩타이드의 CRD1 및 CRD2 도메인은 갈렉틴-9 폴리펩타이드의 서열을 본원에 기술된 것과 같은 인간 또는 마우스 갈렉틴-9의 서열과 정렬(aligning)하여 확인할 수 있다.

[0065] 본원에 기술된 항체는 갈렉틴-9 또는 이의 단편(fragment) (예를 들어, CRD1 또는 CRD2)에 결합한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "항-갈렉틴-9 항체(anti-Galectin-9 antibody)"라는 용어는 갈렉틴-9 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 항체를 지칭하며, 이것은 적절한 공급원(source), 예를 들면, 인간 또는 비-인간 포유류 (예를 들면, 마우스, 래트(rat), 토끼, 원숭이와 같은 영장류(primate) 등)로부터 유래한 것일 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 생물활성(bioactivity)를 억제하기 위해 치료학적으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 연구에서 사용될 수 있으며, 또는, 예를 들면 치료법의 적합성(eligibility) 및/또는 효력(efficacy)의 평가에서 갈렉틴-9를 발현하는 세포를 관측하기 위한, 연구 및 진단(diagnostic)/예측(prognostic) 방법에서 사용될 수 있다. 이에 대신하여, 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 및 이의 리간드 (예를 들면, 덱틴-1, TIM-3) 사이의 상호작용을 차단하여, 예를 들면 갈렉틴-9/덱틴-1 또는 갈렉틴-9/TIM-3 상호작용에 의해 유발되는 신호전달 경로를 억제할 수 있다. 항-갈렉틴-9 항체는 또한, 예를 들면, 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 메커니즘을 통해, 갈렉틴-9를 발현하는 세포의 사멸을 유도할 수 있다.

[0066] 항체(antibody)(복수형과 상호교환적으로 사용됨)는 탄수화물, 폴리뉴클레오티드(polynucleotide), 지질, 폴리펩타이드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린(immunoglobulin) 분자로, 이 결합은 면역글로불린 분자의 가변 영역(variable region)에 위치한 적어도 한 개의 항원 인식 부위(antigen recognition site)를 통해서 이루어진다. 본원에서 사용된 바와 같이, "항체(antibody)"라는 용어, 예를 들면, 항-갈렉틴-9 항체는, 온전한 (예를 들어, 전장(full-length)) 다클론(polyclonal) 또는 단일클론(monoclonal) 항체뿐만 아니라, 이의 항원-결합 단편 (Fab, Fab', F(ab')2, Fv와 같은 것); 단일 사슬(scFv); 이의 돌연변이체, 항체 부위를 포함하는 융합 단백질(fusion proteins); 인간화 항체(humanized antibodies); 키메라 항체(chimeric antibodies); 다이어바디(diabodies); 나노바디(nanobodies); 선형 항체(linear antibodies); 단일사슬 항체(single chain antibodies); 다중특이성(multispecific) 항체 (예를 들면, 이중특이성(bispecific) 항체); 및 항체의 당화 변이체(glycosylation variants), 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유결합성 변형 항체(covalently modified antibodies)를 포함하는, 요구되는 특이성을 지닌 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 기타 변형형(modified configuration);을 포함한다. 항체, 예를 들면, 항-갈렉틴-9 항체는 IgD, IgE, IgG, IgA, 또는 IgM (또는 이의 하위-부류)와 같은 임의의 종류의 항체를 포함하며, 상기 항체는 임의의 특정 종류일 필요는 없다. 중쇄(heavy chain)의 불변 도메인(constant domain)의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 종류로 정해질 수 있다. 주요 면역글로불린 종류로 다섯 가지: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있고, 이들 중 다수가 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2와 같은 하위부류(동종형(isotype))로 더 나뉠 수 있다. 면역글로불린의 각 종류에 부합하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파(alpha), 델타(delta), 엡실론(epsilon), 감마(gamma), 및 뮤(mu)라고 불린다. 면역글로불린의 각 종류의 소단위체(subunit) 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있다.

[0067] 일반적인 항체 분자는 중쇄 가변 영역(heavy chain variable region, $V_H$) 및 경쇄 가변 영역(light chain variable region, $V_L$)을 포함하며, 이들 가변 영역은 대개 항원 결합에 관여한다. $V_H$ 및 $V_L$ 영역은 "상보성 결정부위(complementarity determining regions)"("CDR")라고도 알려진 과변이(hypervariability) 영역으로 더 세분화할 수 있으며, 이 영역은 "골격 영역(framework regions)"("FR")로 알려진, 더욱 보존된 영역들 사이에 산재되어 있다. $V_H$ 및 $V_L$ 각각은 일반적으로 세 개의 CDR과 네 개의 FR로 구성되어 있으며, 이들은 다음의 순서에 따라 아미노-말단(amino-terminus)에서 카복시-말단(carboxy-terminus)까지 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 골격 영역 및 CDR의 규모는 본 기술분야에 잘 알려진 방법론, 예를 들면, Kabat 정의, Chothia 정의, AbM 정의, 및/또는 콘택트(contact)를 사용하여 정확하게 확인할 수 있으며, 상기 방법들은 모두 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들면, Kabat, E.A., 등의. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, Chothia 등의, (1989) Nature 342:877; Chothia, C. 등의. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917, Al-lazikani 등의 (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948; 및 Almagro, J. Mol. Recognit. 17:132-143 (2004)를 참고할 것. 또한 hgmp.mrc.ac.uk 및 bioinf.org.uk/abs를 참고할 것.

[0068] 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 전장 항체(full-length antibody)일 수 있으며, 상기 항체는 각각 가변 도메

인 및 불변 도메인을 포함하는 두 개의 중쇄 및 두 개의 경쇄를 포함한다. 이에 대신하여, 항-갈렉틴-9 항체는 전장 항체의 항원-결합 단편일 수 있다. 전장 항체의 "항원-결합 단편(antigen-binding fragment)"라는 용어 내에 포함되는 결합 단편의 예시는 다음을 포함한다: (i) $V_L$, $V_H$, $C_L$ 및 $C_H1$ 도메인으로 이루어진 1가 단편(monovalent fragment)인, Fab 단편; (ii) 경첩부위(hinge region)에서 이황화다리(disulfide bridge)로 연결된 두 개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편(bivalent fragment)인, $F(ab')_2$ 단편; (iii) $V_H$ 및 $C_H1$ 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 팔(signle arm)의 $V_L$ 및 $V_H$ 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) $V_H$ 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546); 및 (vi) 기능성(functionality)를 보유하는 분리된 상보성 결정부위(CDR). 나아가, Fv 단편의 두 개의 도메인, $V_L$ 및 $V_H$은 분리된 유전자에 의해 암호화되지만, 이들은 재조합 방법(recombinant method)을 사용하여 결합(joined)될 수 있는데, $V_L$ 및 $V_H$ 영역 쌍이 단일 사슬 Fv(scFv)이라고 알려진 1가 분자를 형성하는, 단일 단백질 사슬로 만들 수 있는 합성 링커(synthetic linker)에 의해서 결합될 수 있다. 예를 들어, Bird 등의 (1988) *Science* 242:423-426; and Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883를 참고할 것.

[0069] 본원에, 예를 들면 표 1 및/또는 표 2에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 결합하고 갈렉틴-9의 활성을 저해(예를 들어, 감소 또는 제거)할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 결합하고 갈렉틴-9의 활성을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함)까지 저해할 수 있다. 저해자능(inhibitor potency)의 측정을 제공하는 정확한 저해 상수(apparent inhibition constant) ($Ki^{app}$ 또는 $K_{i,app}$)는 효소 활성을 감소시키는데 필요한 저해자의 농도와 관련이 있으며 효소 농도에 의존하지 않는다. 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체의 저해 활성은 본 기술분야에 알려진 통상적인 방법으로 확인할 수 있다.

[0070] 항체의 $K_{i,}^{app}$ 값은 반응 정도(예를 들어, 효소 활성)에 있어 각기 다른 농도의 항체의 저해 효과(inhibitory effect)를 측정함으로써 확인할 수 있다; 저해자 농도의 함수로서 유사-일차 속도 상수(psudo-first order rate constant)($v$)의 변화를 변형된 모리슨 방정식(Morrison equation)에 맞추면 정확한 Ki 값을 산출할 수 있다. 경쟁 저해자(competitive inhibitor)에 관해, $Ki^{app}$는 기질 농도에 대한 $K_{i,}^{app}$ 플롯의 선형 회귀 분석으로부터 추출된 y-절편으로부터 얻을 수 있다.

*수학식 1*

$$v = A \cdot \frac{([E]-[I]-K_i^{app}) + \sqrt{([E]-[I]-K_i^{app})^2 + 4[E]\cdot K_i^{app}}}{2}$$

[0071]

[0072] $A$가 $v_o/E$와 동일한 경우, 저해자($I$)가 없을 때의 효소 반응의 초기 속도($v_o$)를 총 효소 농도($E$)로 나눈다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 항원 에피토프에 대해 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 pM 또는 그 이하의 $Ki^{app}$ 값을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 제2 표적 (예를 들어, 갈렉틴-9의 CRD1)에 비해 제1 표적 (예를 들어, 갈렉틴-9의 CRD2)에 대해 더 낮은 $Ki^{app}$ 값을 가질 수 있다. $Ki^{app}$ 값의 차이 (예를 들면 특이성 또는 기타 비교에 관한 것)는 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37.5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10,000 또는 $10^5$배일 수 있다. 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 제2 항원 (예를 들어, 제2 형태의 동일한 제1 단백질 또는 이의 모방체(mimic); 또는 제2 단백질)에 비해 제1 항원(예를 들어, 제1 형태의 제1 단백질 또는 이의 모방체)을 더욱 크게 억제한다. 일부 양태에서, 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 이의 항원성 에피토프에 대한 항체의 $Ki^{app}$ 값을 감소시키기 위해 친화도가 더욱 성숙될 수 있다.

[0073] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는, 예를 들면, 대식세포와 같은 종양 침윤 면역세포(tumor infiltrating immune cell)에서, 텍틴-1 신호전달을 억제할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해

유발되는 덱틴-1 신호전달을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 억제할 수 있다. 이와 같은 저해 활성은 본원, 예를 들면 실시예 2에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의한 T 세포 면역글로불린 뮤신-3(T cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3) 신호전달을 억제할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 T 세포 면역글로불린 뮤신-3 (TIM-3) 신호전달을, 예를 들면 종양 침윤 면역세포에서, 예를 들면 일부 양태에서 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 억제한다. 이와 같은 저해 활성은 본원, 예를 들면 실시예 2에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다.

[0074] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는, 예를 들면 종양 침윤 면역세포에서, CD206 신호전달을 저해한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 유발되는 CD206 신호전달을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 억제한다. 이와 같은 저해 활성은 본원, 예를 들면 실시예 13에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 CD206에의 결합을 적어도 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 차단 또는 방지한다. 이와 같은 저해 활성은 본원, 예를 들면 실시예 13에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다.

[0075] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에서, 예를 들면 상기 표적 세포가 암세포 또는 면역억제성 면역세포(immune suppressive immune cells)인 경우에, ADCC와 같은 세포독성을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 T 세포와 같은 면역세포 또는 암세포에서 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 세포자멸사를 유도한다. 이와 같은 저해 활성은 본원, 예를 들면 실시예 14에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대해 보체-의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)과 같은 세포독성을 유도한다.

[0076] 항체-의존성 세포-매개 식세포작용(Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP)은 식세포작용을 통해 그들의 작용의 일부 또는 전부를 매개하는 항체를 위한 중요한 작용 메커니즘이다. 이 경우에, 항체는 항원제시세포(antigen presenting cell)에 의한 특이적인 항원의 흡수를 매개한다. ADCP는 FcγRIIa, FcγRI, 및 FcγRIIIa를 통해 단핵구(monocytes), 대식세포(macrophages), 호중구(neutrophils), 및 수지상세포(dendritic cells)에 의해 매개될 수 있으며, 이 중 대식세포 상의 FcγRIIa (CD32a)가 우세한 경로를 나타낸다.

[0077] 일부 양태에서, 본원에 기술된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포, 예를 들면 갈렉틴-9를 발현하는 암세포 또는 면역억제성 면역세포의 식세포작용을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포, 예를 들면 암세포 또는 면역억제성 면역세포의 식세포작용을, 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다.

[0078] 일부 양태에서, 본원에 기술된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포, 예를 들면 암세포 또는 면역억제성 면역세포에 대해 보체-의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)과 같은 세포독성을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포에 대해 CDC를 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다.

[0079] 일부 양태에서, 본원에 기술된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 예를 들면 종양 침윤 T 세포에서, T 세포 활성화를 유도한다, 즉, T 세포 활성화의 갈렉틴-9 매개 저해를, 직접적 또는 간접적으로 억제한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 T 세포 활성화를 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 촉진한다. T 세포 활성화는 본원, 예를 들면 실시예 6(예를 들면, CD44, OX40, IFNgamma, PD-1의 측정)에 기술된 통상적인 방법 또는 분석으로 확인할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD4+ 세포 활성화를 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 촉진한다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD4+ 세포에서 IFN감마(IFNgamma) 발현을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD4+ 세포에서 IFN감마 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD4+ 세포에서 TNF알파(TNFalpha) 발현을 유도하다. 일부 양태에서.

항-갈렉틴 항체는 CD4+ 세포에서 TNF알파 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다.

[0080] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포 활성화를 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 촉진한다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD8+ 세포에서 IFN감마 발현을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포에서 IFN감마 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다. 비-한정적인 실시예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD8+ 세포에서 TNF알파 발현을 유도한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포에서 TNF알파 발현을 적어도 30% (예를 들어, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 및 이의 임의의 증분을 포함함)까지 증가시킨다.

[0081] 본원에 기술된 항체는 쥣과(murine), 래트, 인간, 또는 임의의 기타 기원 (키메라 또는 인간화 항체를 포함함)일 수 있다. 이러한 항체는 비-자연적으로 발생한 것이다, 즉, 인간의 행위 (예를 들어, 원하는 항원 또는 이의 단편으로 동물을 면역화시키는 것(immunizing) 또는 항체 라이브러리에서 분리하는 것) 없이는 동물에서 생산되지 않는다.

[0082] 본원에 기재된 항체 중 임의의 것, 예를 들어, 항-갈렉틴-9 항체는, 단일클론성(monoclonal) 또는 다클론성(polyclonal)일 수 있다. "단일클론성 항체(monoclonal antibody)"는 상동적인(homogenous) 항체 집단을 지칭하며 "다클론성 항체(polyclonal antibody)"는 이질적인(heterogeneous) 항체 집단을 지칭한다. 이 두 용어는 항체의 공급원(source) 또는 이것이 만들어지는 방식을 한정하지 않는다.

[0083] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 인간화 항체(humanized antibody) 이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 하기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 요소(elements) 또는 특성을 하나 이상 가진 인간화 항체이다. 인간화 항체는 특이적인 키메라 면역글로불린(chimeric immunoglobulins), 면역글로불린 사슬, 또는 이들의 항원-결합 단편으로서, 비-인간 면역글로불린으로부터 유래한 서열을 최소한으로 포함하는 비-인간 (예를 들면, 쥣과) 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체란 인간 면역글로불린 (수용자 항체(recipient antibody))으로서, 수용자의 CDR의 잔기가, 예를 들면 마우스, 래트, 또는 토끼와 같은 비-인간 종(non-human species) (공여자 항체(donor antibody))의 CDR의 잔기로서, 원하는 특이성, 친화성, 및 수용성(capacity)을 가진 것으로 대체된 것이다. 일부 예시에서, 인간 면역글로불린의 Fv 골격영역(framework region, FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 나아가, 인간화 항체는 수용자 항체나 수용한(imported) CDR 또는 골격 서열 모두에서 존재하지 않는 잔기를 포함할 수 있으나, 이것은 항체 성능을 더욱 정제하고 최적화하기 위해 포함된 것이다. 일부 예시에서, 인간화 항체는 적어도 한 개, 및 일반적으로 두 개의, 가변 도메인 모두를 실질적으로 포함할 수 있으며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것과 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통염기배열(consensus sequence)의 FR 영역이다. 인간화 항체는 또한 최적으로 적어도 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인 (Fc)의 일부(portion)을 포함하는데, 이것은 일반적으로 인간 면역글로불린의 것이다. 항체는 WO 99/58572에 기술된 것과 같이 Fc 영역이 변형될 수 있다. 인간화 항체의 다른 형태는 기존 항체와 관련하여 변형된 하나 이상의 CDR들(1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개)로서, 또한 기존 항체의 하나 이상의 CDR"로부터 유래한" 하나 이상의 CDR들로 지칭되는, 하나 이상의 CDR들을 포함한다.

[0084] 인간화 항체를 제작하는 방법은 또한 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Queen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989)를 참고할 것. 일 실시예에서, 부모(parent) 비-인간 항체의 $V_H$ 및 $V_L$의 가변 영역은 본 기술분야에 알려진 방법에 따라 3차원 분자 모델링 분석에 적용된다. 다음으로, 정확한 CDR 구조의 형성에 중요할 것이라고 예측되는 골격 아미노산 잔기는 동일한 분자 모델링 분석을 사용하여 확인한다. 이와 병행하여, 인간 부모 비-인간 항체의 것과 상동성이 있는 아미노산 서열을 가진 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 사슬은 부모 $V_H$ 및 $V_L$ 서열을 검색용 쿼리(search queries)로 사용하여 임의의 항체 유전자 데이터베이스로부터 확인한다. 그리고나서 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 억셉터(acceptor) 유전자를 선택한다.

[0085] 선택된 인간 억셉터 유전자 내의 CDR 영역은 부모 비-인간 항체 또는 이의 기능적 변이체(functional variants)의 CDR 영역으로 대체될 수 있다. 필요하면, CDR 영역과 상호작용하는데 중요하다고 예상되는 부모 사슬의 골격 영역 내의 잔기는 인간 억셉터 유전자의 상응하는 잔기를 치환하는데 사용될 수 있다.

[0086] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 키메라 항체(chimeric antibody)이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 인간 항체(human antibody)의 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있는 키메라 항체이다. 키메라 항체는 제1종(species)의 가변 영역 또는 가변 영역의 일부 및 제2종(species)의 불변 영역을 가진 항체를 지칭한다. 일반적으로, 이들 키메라 항체에서, 경쇄 및 중쇄 모두의 가변 영역은 하나의 포유류 종(예를 들어, 마우스, 토끼, 및 래트와 같은 비-인간 포유류)으로부터 유래한 항체의 가변 영역을 모방하는 반면, 불변 부위는 인간과 같은 다른 포유류로부터 유래한 항체의 서열에 상동성이 있다. 일부 양태에서, 아미노산 변형이 가변 영역 및/또는 불변 영역에서 이루어질 수 있다.

[0087] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 상응하는 표적 항원 또는 이의 에피토프, 예를 들어, 갈렉틴-9 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 항체란 본 기술 분야에서 잘 이해되는 용어이다. 어떤 분자가 대안적(alternative) 표적에 비해 특정 표적 항원에 더 자주, 더 빠르게, 더 강한 지속성 및/또는 더 강한 친화도로 반응하는 경우, 그 분자가 "특이적인 결합(specific binding)"을 발휘한다고 얘기한다. 어떤 항체가 다른 물질에 결합할 때보다 더 강한 친화도와 결합활성(avidity)으로, 더 용이하게, 및/또는 더 강한 지속성으로 결합하는 경우 그 항체는 표적 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합"하는 것이다. 예를 들어, 항원(갈렉틴-9) 또는 이의 항원성 에피토프에 특이적으로 (또는 우선적으로(preferentially)) 결합하는 항체는, 다른 항원 또는 동일한 항원 내의 다른 에피토프에 결합할 때보다 더 강한 친화도와 결합활성으로, 더 용이하게, 및/또는 더 강한 지속성으로 표적 항원에 결합하는 항체이다. 예를 들면, 제1 표적 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 제2 표적 항원에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하거나 결합하지 않을 수 있다는 것이 또한 상기 정의로 이해될 수 있다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 독점적인(exclusive) 결합을 (비록 이것을 포함할 수 있지만) 반드시 요구하는 것은 아니다. 일부 실시예에서, 표적 항원 또는 이의 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 항체는 다른 항원 또는 동일한 항원의 다른 에피토프에 결합하지 않을 수 있다 (즉, 통상적인 방법에서 오로지 기본 결합 활성(baseline binding activity)만이 관측될 수 있다). 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 CRD2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 CRD1에 특이적으로 결합한다. 이에 대신하여, 또는 이와 더불어, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 마우스 대응 항체(counterpart)와 비교하여 인간 갈렉틴-9 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하고, 그 반대도 마찬가지이다 (예를 들어, 동일한 분석 조건하의 동일한 분석에서 확인했을 때 어떤 항원에 대해 다른 항원보다 적어도 10배 더 높은 결합 친화도를 가진다).

[0088] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 오직 CRD1에만 결합하고 (그리고 CRD2에는 결합하지 않으며), 예를 들면, CRD2에 대한 유의미한 결합 또는 CRD2에 대한 결합은 통상적인 분석 방법으로 관측할 수 없다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 또는 이의 단편은 오직 CRD2에만 결합한다 (그리고 CRD1에는 결합하지 않는다). 일부 양태에서, 본원에 기술된 특정 항체는 CRD1 및 CRD2 둘 다에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 특정 항체 또는 이의 단편은 CRD1 및 CRD2 둘 다에 결합할 수 있지만, CRD2에 대해 더 낮은 친화도로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 특정 항체 또는 이의 단편은 CRD1 및 CRD2 둘 다에 결합할 수 있지만, CRD1에 대해 더 낮은 친화도로 결합한다.

[0089] 일부 양태에서, CRD1 결합 Gal-9 항체 및 CRD2 결합 Gal-9 항체의 효과는 가산적(additive)일 수 있다. 일부 양태에서, CRD1 결합 Gal-9 항체 및 CRD2 결합 Gal-9 항체의 효과는 상승작용적(synergistic)일 수 있다. 일부 양태에서, "칵테일(cocktail)", 즉, 두 가지 이상의 항체의 혼합물이 조성물에서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 본원에 기술된 CRD1에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 본원에 기술된 CRD2에 결합하는 하나 이상의 항체를 포함할 수 있다. 비-한정적인 실시예에서, 클론 9.1-8m13의 가변 영역 (예를 들어, SEQ ID NO: 21 (경쇄 및 SEQ ID NO: 86))을 포함하는 항체는 조성물에서 클론 9.2-17의 가변 영역 (SEQ ID NO: 54 (경쇄 및 SEQ ID NO: 55))을 포함하는 항체와 결합될 수 있다. 항체들은 등몰량(equimolar amounts)으로 또는 성능을 최적화하는 것으로 확인된 다른 비율로 혼합될 수 있다.

[0090] 일부 양태에서, 항체는 CRD1 및 CRD2 둘 다에 결합할 수 있다. 다른 예시에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 인간 및 비-인간 갈렉틴-9 (예를 들어, 마우스)에 교차-반응(cross-react)할 수 있는데, 예를 들면, 인간 및 비-인간 갈렉틴-9에 대한 결합 친화도의 차이는 5-배 미만이고, 예를 들면 2-배 미만, 또는 실질적으로 유사한 것이다.

[0091] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 (예를 들면, 갈렉틴-9) 또는 이의 항원성 에피토프에 대해 적절한 결합 친화도를 갖는다. 본원에서 사용된 바와 같이, "결합 친화도(binding affinity)"는 정

확한 결합 상수(apparent association constant) 또는 $K_A$를 지칭한다. $K_A$는 분리 상수(dissociation constant, $K_D$)의 역수(reciprocal)이다. 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 이의 항원성 에피토프에 대해 적어도 $10^{-5}$, $10^{-6}$, $10^{-7}$, $10^{-8}$, $10^{-9}$, $10^{-10}$ M, 또는 그 미만의 결합 친화도(binding affinity, $K_D$)를 가질 수 있다. 결합 친화도의 증가는 $K_D$의 감소에 해당한다. 제2 항원에 비해 제1 항원에 대한 항체의 더 높은 친화성 결합(affinity binding)은 제2 항원 결합의 $K_A$ (또는 $K_D$ 절대값) 보다 더 높은 제1 항원 결합의 $K_A$ (또는 더 낮은 $K_D$ 절대값)로 나타날 수 있다. 이러한 경우에, 항체는 제2 항원(예를 들어, 제2 형태의 동일한 제1 단백질 또는 이의 모방체; 또는 제2 단백질)과 비교하여 제1 항원(예를 들어, 제1 형태의 제1 단백질 또는 이의 모방체)에 대해 특이성을 가진다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 CRD2에 대한 결합 친화도와 비교하여 갈렉틴-9의 CRD1에 대해 더 높은 결합 친화도 (더 높은 $K_A$ 더 낮은 $K_D$)를 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9의 CRD1에 대한 결합 친화도와 비교하여 갈렉틴-9의 CRD2에 대해 더 높은 결합 친화도 (더 높은 $K_A$ 더 낮은 $K_D$)를 갖는다. 결합 친화도의 차이 (예를 들면, 특이성 또는 기타 비교점에 관한 것)는 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37.5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10,000 또는 $10^5$ 배일 수 있다. 일부 양태에서, 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 이의 항원성 에피토프에 대한 항체의 결합 친화도를 증가시키기 위해 친화도가 더욱 성숙될 수 있다.

[0092] 결합 친화도 (또는 결합 특이성)는 평형투석법(equilibrium dialysis), 평형결합법(equilibrium binding), 젤 여과법(gel filtration), ELISA, 표면 플라즈몬 공명법(surface plasmon resonance), 또는 분광학(spectroscopy) (예를 들면, 형광 분석(fluorescence assay)을 사용한 것)을 포함한 다양한 방법으로 확인할 수 있다. 결합 친화도를 평가하기 위한 바람직한 조건은 HBS-P 버퍼 (10 mM HEPES pH7.4, 150 mM NaCl, 0.005% (v/v) 계면활성제(Surfactant) P20)이다.

[0093] 이들 기술은 표적 단백질 농도의 함수로서 결합된 결합 단백질의 농도를 측정하는데 사용될 수 있다. 특정 조건에서, 결합된 결합 단백질의 농도 비율 ([결합된 것]/[전체])은 일반적으로 총 표적 단백질([표적])의 농도와 관련이 있는데, 이는 다음의 방정식에 의한다:

*수학식 2*

$$[\text{결합된 것}]/[\text{전체}] = [\text{표적}]/(Kd+[\text{표적}])$$

[0094]

[0095] 그러나, 항상 $K_A$의 정확한 측정이 필요한 것은 아닌데, 이것은 때때로 예를 들면 ELISA 또는 FACS 분석과 같은 방법을 사용하여 $K_A$에 비례하는, 친화도의 양적 측정값(quantitative measurement)을 얻는 것으로 충분하기 때문이며, 따라서 예를 들면 기능성 분석(functional assay), 예를 들면 시험관내(*in vitro*) 또는 생체내(*in vivo*) 분석에서의 활성에 의해, 친화도의 질적 측정값(qualitative measurement)을 얻거나 또는 친화도의 저해를 얻기 위해, 친화도가 더 높은지 여부, 예를 들면, 2-배 더 높은지 여부를 결정하는 것과 같은 비교에서 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 시험관내 결합 분석은 생체내 활성을 나타낸다. 다른 경우에서, 시험관내 결합 분석은 반드시 생체내 활성을 나타내는 것은 아니다. 일부 경우에서는 단단한(tight) 결합이 유리하지만, 다른 경우에서는 단단한 결합이 생체내에서 바람직한 것처럼 유리한 것은 아니며, 낮은 결합 친화도를 가진 항체가 더 바람직할 수 있다. 여러 바람직한 항-갈렉틴-9 항체(CRD1 또는 CRD2에 특이적인 것)가 본원에 제공된다.

[0096] CRD1에 결합하는, 본 개시의 바람직한 항체 클론들(참조 항체들)은 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14를 포함한다. CRD2에 결합하는, 본 개시의 바람직한 항체 클론들(참조 항체들)은 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더(low affinity binder)를 포함한다.

[0097] *가변 영역(Variable regions)*

[0098] CRD1에 결합하는, 본원에 기술된 바람직한 항-갈렉틴-9 항체는 예를 들면 단일클론성, 재조합, 및/또는 인간 항체와 같은 항체이고, CDR 및/또는 항체 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6,G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 가변 영역 서열을 갖는 것이다. CRD2에 결합하는, 본원에 기술된 바람직한 항-갈렉틴-9 항체는 예를 들면 단일클론성, 재조합, 및/또는 인간 항체와 같은 항체이고, CDR 및/또는 항체 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더의 가변 영역 서열을 갖는 것이다. 바람직한 서열 및 SEQ ID 번호들(SEQ ID NOs)은 표 1 및 표 2에 열거하였다. Kabat 방법론을 사용하여 확인한 CDR들은 볼드체로 나타냈다. 표 3은 선택된 클론 중, Kabat 방법론으로 결정한 CDR들을 나타낸다. 본원에서 용어 "m" 및 "mut", 예를 들면 "9.1-8m" 및 "9.1-8mut"는 상화교환적으로 사용된다. 예를 들어, "G9.1-8m1", "G9.1-8m2", "G9.1-8m3", "G9.1-8m4", "G9.1-8m5", "G9.1-8m6", "G9.1-8m7", "G9.1-8m8", "G9.1-8m9", "G9.1-8m10", "G9.1-8m11", "G9.1-8m12", "G9.1-8m13", 및 "G9.1-8m14"는 각각 "G9.1-8mut1", "G9.1-8mut2", "G9.1-8mut3", "G9.1-8mut4", "G9.1-8mut5", "G9.1-8mut6", "G9.1-8mut7", "G9.1-8mut8", "G9.1-8mut9", "G9.1-8mut10", "G9.1-8mut11", "G9.1-8mut12", "G9.1-8mut13", 및 "G9.1-8mut14"와 상호교환적으로 사용된다.

*표 1*

[0099] **CRD1에 대한 항체**

| 클론(Clone) | 서열 | VR | CDR1 | CDR2 | CDR3 | LC/HC IgG1 | IgG1 LALA | IgG4 | IgG4 mut |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SEQ ID NO: | | | | | | | |
| G9.1-1 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSWVG SLIT**FGQGTKVEIKR | 7 | 328 | 329 | 330 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| G9.1-1 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFS SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGYTYYAD SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**YYWGWSQNQGFWWYGLDY**WGQGTLVTVS S | 8 | 431 | 438 | 367 | 116 | 169 | 222 | 275 |
| G9.1-2 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQWQWG YSLVT**FGQGTKVEIKR | 9 | 328 | 329 | 331 | 89 | 89 | 89 | 89 |
| G9.1-2 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTIS SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSYYGSTYYAD SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**SWSSSFWYNWALDY**WGQGTLVTVSS | 10 | 435 | 439 | 368 | 117 | 170 | 223 | 276 |
| G9.1-3 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSWYS NKPIT**FGQGTKVEIKR | 11 | 328 | 329 | 332 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| G9.1-3 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTIY SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYSSSGYTSYAD SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**YSHSSLYYSWIWALDY**WGQGTLVTVSS | 12 | 436 | 363 | 369 | 118 | 171 | 224 | 277 |
| G9.1-4 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSS LIT**FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.1-4 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTIY YSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSSGSTSYAD SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**SYRPYSSYYWGMDY**WGQGTLVTVSS | 14 | 437 | 440 | 370 | 119 | 172 | 225 | 278 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.1-5 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYYGW**<br>**FYPVT**FGQGTKVEIKR | 15 | 328 | 329 | 334 | 92 | 92 | 92 | 92 |
| G9.1-5 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTIY**<br>**YSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSYGSTYYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**SVSWYPYYYYYGYGSGLDY**WGQGTLVTV<br>SS | 16 | 437 | 441 | 371 | 120 | 173 | 226 | 279 |
| G9.1-6 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYHSS**<br>**LFT**FGQGTKVEIKR | 17 | 328 | 329 | 335 | 93 | 93 | 93 | 93 |
| G9.1-6 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTLS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGSTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**SSHWYMYWSYWGWYIGMDY**WGQGTLVTV<br>SS | 18 | 427 | 442 | 372 | 121 | 174 | 227 | 280 |
| G9.1-7 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYPGY**<br>**RGLIT**FGQGTKVEIKR | 19 | 328 | 329 | 336 | 94 | 94 | 94 | 94 |
| G9.1-7 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSYYGYTYYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**SYSYGYDYFVKYYTMDY**WGQGTLVTVSS | 20 | 361 | 443 | 373 | 122 | 175 | 228 | 281 |
| G9.1-8 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSWGGIGKWVWGMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 22 | 361 | 364 | 374 | 123 | 176 | 229 | 282 |
| G9.1-9 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYFH**<br>**KIPIT**FGQGTKVEIKR | 23 | 328 | 329 | 338 | 96 | 96 | 96 | 96 |
| G9.1-9 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYSSSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSSYHYPYWLFAMDY**WGQGTLVTVSS | 24 | 361 | 363 | 384 | 138 | 191 | 244 | 297 |
| G9.1-10 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQWYWY**<br>**YPVT**FGQGTKVEIKR | 25 | 328 | 329 | 339 | 97 | 97 | 97 | 97 |
| G9.1-10 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**YSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSYYGSTYYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**GHYQEGRKSGFSYWSPALDY**WGQGTLVT<br>VSS | 26 | 429 | 444 | 385 | 139 | 192 | 245 | 298 |
| G9.1-11 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQTYWG**<br>**LIT**FGQGTKVEIKR | 27 | 328 | 329 | 340 | 98 | 98 | 98 | 98 |
| G9.1-11 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVY**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSYYGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**STEGYDRWGYYSSYWSSGLDY**WGQGTLV<br>TVSS | 28 | 428 | 445 | 386 | 140 | 193 | 246 | 299 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.1-8m1 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m1 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SSSSSSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSWGGIGKWVWGMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 74 | 361 | 365 | 374 | 124 | 177 | 230 | 283 |
| G9.1-8m2 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m2 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSSSSSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSWGGIGKWVWGMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 75 | 361 | 366 | 374 | 125 | 178 | 231 | 284 |
| G9.1-8m3 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m3 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**SSSSSWGGIGKWVWGMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 76 | 361 | 364 | 375 | 126 | 179 | 232 | 285 |
| G9.1-8m4 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m4 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSSSSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 77 | 361 | 364 | 376 | 127 | 180 | 233 | 286 |
| G9.1-8m5 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m5 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSWGGIGSSSSSMDY**WGQGTLVTVS<br>S | 78 | 361 | 364 | 377 | 128 | 181 | 234 | 287 |
| G9.1-8m6 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m6 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSSSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 79 | 361 | 364 | 378 | 129 | 182 | 235 | 288 |
| G9.1-8m7 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m7 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 80 | 361 | 364 | 379 | 130 | 183 | 236 | 289 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.1-8m8 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | f337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m8 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 81 | 361 | 364 | 380 | 131 | 184 | 237 | 290 |
| G9.1-8m9 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m9 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 82 | 361 | 364 | 383 | 132 | 185 | 238 | 291 |
| G9.1-8m10 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m10 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 83 | 361 | 364 | 381 | 133 | 186 | 239 | 292 |
| G9.1-8m11 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m11 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSGYTSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 84 | 361 | 364 | 382 | 134 | 187 | 240 | 293 |
| G9.1-8m12 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m12 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSSSSSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 85 | 361 | 366 | 380 | 135 | 188 | 241 | 294 |
| G9.1-8m13 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m13 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSSSSSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYSSKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 86 | 361 | 366 | 383 | 136 | 189 | 242 | 295 |
| G9.1-8m14 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVS**<br>**SAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRF<br>SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYYD**<br>**SNPIT**FGQGTKVEIKR | 21 | 328 | 329 | 337 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| G9.1-8m14 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVS**<br>**SSSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYPYSSSSSYAD**<br>**SVKG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAR**YSTYKWVWGMDY**WGQGTLVTVSS | 87 | 361 | 366 | 382 | 137 | 190 | 243 | 296 |

*표 2*

[0100] **CRD2에 대한 항체**

| 클론 | 서열 | VR | CDR1 | CDR2 | CDR3 | LC /HC IgG1 | IgG1 LALA | IgG4 | IgG4 mut |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SEQ ID NO: | | | | | | | |
| G9.2-1 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYKSKYPF**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 29 | 328 | 329 | 341 | 99 | 99 | 99 | 99 |
| G9.2-1 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTLYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSSGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**TYTWKSSWSYQTGYGLDY**WGQGTLVTVSS | 30 | 424 | 446 | 390 | 141 | 194 | 247 | 300 |
| G9.2-2 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-2 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISPYYGSTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**AVYYYVYNRSWYWWSGGFDY**WGQGTLVTVSS | 31 | 431 | 447 | 391 | 142 | 195 | 248 | 301 |
| G9.2-3 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-3 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSSGSTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**PAYSYPYYYFHYGAMDY**WGQGTLVTVSS | 32 | 431 | 448 | 392 | 143 | 196 | 249 | 302 |
| G9.2-4 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY**CQQSSSSLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 342 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-4 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYPSYGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**AWYHHEYWGHYSGMDY**WGQGTLVTVSS | 33 | 431 | 449 | 393 | 144 | 197 | 250 | 303 |
| G9.2-5 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSWGLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 34 | 328 | 329 | 343 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| G9.2-5 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGSTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SGYSHPYYSYYSGMDY**WGQGTLVTVSS | 35 | 431 | 450 | 394 | 145 | 198 | 251 | 304 |
| G9.2-6 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQFWGSKLF**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 36 | 328 | 329 | 344 | 101 | 101 | 101 | 101 |
| G9.2-6 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSYSGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**TYMAGYKYYFISGYGFDY**WGQGTLVTVSS | 37 | 431 | 451 | 395 | 146 | 199 | 252 | 305 |
| G9.2-7 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQMYYPGYL**<br>**IT**FGQGTKVEIKR | 38 | 328 | 329 | 345 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| G9.2-7 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSY**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYPSYGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**YWDYGWMYFDPAMDY**WGQGTLVTVSS | 39 | 425 | 452 | 396 | 147 | 200 | 253 | 306 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.2-8 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQDRWWSAL**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 40 | 328 | 329 | 346 | 103 | 103 | 103 | 103 |
| G9.2-8 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSY**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSYSGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**YMENWEWPYHSAMDY**WGQGTLVTVSS | 41 | 425 | 453 | 397 | 148 | 201 | 254 | 307 |
| G9.2-9 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYGSWYP**<br>**IT**FGQGTKVEIKR | 42 | 328 | 329 | 347 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| G9.2-9 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGSTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SWWYPYWQYYPGGWHSSGFDY**WGQGTLVTVSS | 43 | 426 | 454 | 398 | 149 | 202 | 255 | 308 |
| G9.2-10 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGWYASPI**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 44 | 328 | 329 | 348 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| G9.2-10 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YISPSSGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**YTMTYQYYPSGAMDY**WGQGTLVTVSS | 45 | 426 | 387 | 399 | 150 | 203 | 256 | 309 |
| G9.2-11 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSHKYP**<br>**FT**FGQGTKVEIKR | 46 | 328 | 329 | 349 | 106 | 106 | 106 | 106 |
| G9.2-11 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTIYS**<br>**SYIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSSGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SYIYYMWQYNYGMSGYGLDY**WGQGTLVTVSS | 47 | 432 | 455 | 400 | 151 | 204 | 257 | 310 |
| G9.2-12 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQWVYPGSL**<br>**IT**FGQGTKVEIKR | 48 | 328 | 329 | 350 | 107 | 107 | 107 | 107 |
| G9.2-12 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTLSY**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSYGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**HSPYYLHSWWWSGLDY**WGQGTLVTVSS | 49 | 433 | 456 | 401 | 152 | 205 | 258 | 311 |
| G9.2-13 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYKSKYPF**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 29 | 328 | 329 | 341 | 99 | 99 | 99 | 99 |
| G9.2-13 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTLYY**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISPSYGSTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**HSWYYPYYYYALDY**WGQGTLVTVSS | 50 | 434 | 362 | 402 | 153 | 206 | 259 | 312 |
| G9.2-14 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-14 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSSGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**YWSYPYVYFLAFDY**WGQGTLVTVSS | 51 | 361 | 457 | 403 | 154 | 207 | 260 | 313 |
| G9.2-15 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSWGLIT**<br>FGQGTKVEIKR | 34 | 328 | 329 | 343 | 100 | 100 | 100 | 100 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.2-15 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSSGYTSYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**NVENYPYWAWPWGYYGAIDY**WGQGTLVTVSS | 52 | 361 | 458 | 404 | 155 | 208 | 261 | 314 |
| G9.2-16 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSLIT** FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-16 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSSGYTYYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**TYKWSYYTGYGFDY**WGQGTLVTVSS | 53 | 361 | 459 | 405 | 156 | 209 | 262 | 315 |
| G9.2-17 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY**CQQSSTDPIT** FGQGTKVEIKR | 54 | 328 | 329 | 352 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| G9.2-17 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YISSSSGYTYYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**YWSYPSWWPYRGMDY**WGQGTLVTVSS | 55 | 361 | 388 | 406 | 157 | 210 | 263 | 316 |
| G9.2-17mut6 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSTDPIT** FGQGTKVEIKR | 54 | 328 | 329 | 352 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| G9.2-17mut6 (돌연변이는 밑줄이 그어져 있음) | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YISSSSGYTYYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**YWSYPSWSPYRGMDY**WGQGTLVTVSS | 56 | 361 | 388 | 407 | 158 | 211 | 264 | 317 |
| G9.2-18 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSLIT** FGQGTKVEIKR | 13 | 328 | 329 | 333 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| G9.2-18 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS YSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YIYSSSGYTSYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**VGYYYPYLYLGDGLDY**WGQGTLVTVSS | 57 | 430 | 363 | 408 | 159 | 212 | 265 | 318 |
| G9.2-19 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSQYDLI T**FGQGTKVEIKR | 58 | 328 | 329 | 354 | 109 | 109 | 109 | 109 |
| G9.2-19 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS YSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSSGSTSYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**NAWHYEPSYWYGNYATYGFDY**WGQGTLVTVSS | 59 | 430 | 460 | 409 | 160 | 213 | 266 | 319 |
| G9.2-20 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSTDPIT** FGQGTKVEIKR | 54 | 328 | 329 | 352 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| G9.2-20 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSY SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSSSSTYYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**GQQYYPDQYWGLDY**WGQGTLVTVSS | 60 | 429 | 461 | 410 | 161 | 214 | 267 | 320 |
| G9.2-21 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSSSSLF T**FGQGTKVEIKR | 61 | 328 | 329 | 355 | 110 | 110 | 110 | 110 |
| G9.2-21 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSY SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSSGYTYYADSV KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**TYYTYFDWWRTAVYYGFDY**WGQGTLVTVSS | 62 | 429 | 462 | 411 | 162 | 215 | 268 | 321 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G9.2-22 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQRWYPGDL**<br>**IT**FGQGTKVEIKR | 63 | 328 | 329 | 356 | 111 | 111 | 111 | 111 |
| G9.2-22 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SISSSYGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**DYYNYMSSYWWYSALDY**WGQGTLVTVSS | 64 | 428 | 463 | 412 | 163 | 216 | 269 | 322 |
| G9.2-23 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYFPSLV**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 65 | 328 | 329 | 357 | 112 | 112 | 112 | 112 |
| G9.2-23 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYPYYGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**KIFWPVSWMWQGYYPALDY**WGQGTLVTVSS | 66 | 428 | 464 | 413 | 164 | 217 | 270 | 323 |
| G9.2-24 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSQSPVT**<br>FGQGTKVEIKR | 67 | 328 | 329 | 358 | 113 | 113 | 113 | 113 |
| G9.2-24 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVYS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGYTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SYSSETHYGWAMDY**WGQGTLVTVSS | 68 | 428 | 465 | 414 | 165 | 218 | 271 | 324 |
| G9.2-25 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYVYYPF**<br>**T**FGQGTKVEIKR | 69 | 328 | 329 | 359 | 114 | 114 | 114 | 114 |
| G9.2-25 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTLSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**SIYSSYGSTSYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**QYYTYFEWYMGWGYALDY**WGQGTLVTVSS | 70 | 427 | 466 | 415 | 166 | 219 | 272 | 325 |
| G9.2-26 | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGGWYYGP**<br>**IT**FGQGTKVEIKR | 71 | 328 | 329 | 360 | 115 | 115 | 115 | 115 |
| G9.2-26 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YISSYSGSTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SSALYWMDFSYSALDY**WGQGTLVTVSS | 72 | 361 | 389 | 416 | 167 | 220 | 273 | 326 |
| G9.2-저친화도 바인더(low affinity binder) | $V_L$:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSVSS**<br>**AVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSLYS**GVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSSTDPIT**<br>FGQGTKVEIKR | 54 | 328 | 329 | 352 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| G9.2-저친화도 바인더 | $V_H$:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTVSS**<br>**SSIH**WVRQAPGKGLEWVA**YISSSSGYTYYADSV**<br>**KG**RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>R**SSSSSSSSSSSSSDY**WGQGTLVTVSS | 73 | 361 | 388 | 417 | 168 | 221 | 274 | 327 |

*표 3*

[0101] **선별된 항체 CDR 서열**

| 클론 | | 서열 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| G9.1-8 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSWGGIGKWVWGMDY | 374 |
| G9.1-8m1 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | SSSSSSGYTSYADSVKG | 365 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSWGGIGKWVWGMDY | 374 |
| G9.1-8m2 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSSSSSYADSVKG | 366 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSWGGIGKWVWGMDY | 374 |
| G9.1-8m3 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | SSSSSWGGIGKWVWGMDY | 375 |
| G9.1-8m4 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSSSSSKWVWGMDY | 376 |
| G9.1-8m5 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSWGGIGSSSSSMDY | 377 |
| G9.1-8m6 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSSSSKWVWGMDY | 378 |
| G9.1-8m7 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSSSKWVWGMDY | 379 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| G9.1-8m8 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSSKWVWGMDY | 380 |
| G9.1-8m9 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSKWVWGMDY | 383 |
| G9.1-8m10 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSKWVWGMDY | 381 |
| G9.1-8m11 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSGYTSYADSVKG | 364 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYKWVWGMDY | 382 |
| G9.1-8m12 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSSSSSYADSVKG | 366 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSSKWVWGMDY | 380 |
| G9.1-8m13 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSSSSSYADSVKG | 366 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYSSKWVWGMDY | 383 |
| G9.1-8m14 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSYYDSNPIT | 337 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YIYPYSSSSSYADSVKG | 366 |
| | $V_H$ CDR3 | YSTYKWVWGMDY | 382 |
| G9.2-17 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSSTDPIT | 352 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YISSSSGYTYYADSVKG | 388 |
| | $V_H$ CDR3 | YWSYPSWWPYRGMDY | 406 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| G9.2-17m6 | $V_L$ CDR1 | RASQSVSSAVA | 328 |
| | $V_L$ CDR2 | SASSLYS | 329 |
| | $V_L$ CDR3 | QQSSTDPIT | 352 |
| | $V_H$ CDR1 | FTVSSSSIH | 361 |
| | $V_H$ CDR2 | YISSSSGYTYYADSVKG | 388 |
| | $V_H$ CDR3 | YWSYPSWSPYRGMDY | 407 |

[0102] 이러한 CRD1 및 CRD2 결합 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기술된 바와 같이 분리되고 구조적으로 특징지어진다. 본 개시는 또한 이들의 가변 영역 또는 CDR 서열에 대해 적어도 80% 동일성 (예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성)을 갖는 항체를 고려한다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, G9.2-저 친화도 바인더의 $V_L$ 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로 나타냈다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, G9.2-저 친화도 바인더의 $V_H$ 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73으로 나타냈다. 따라서 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 또한 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 따라서, 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 부위는 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 29, 13, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0103] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54의 서열을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 55의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 56의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54의 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 55의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54의 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 56의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0104] G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14의 $V_H$ 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27에 나타냈다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-

10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, G9.1-8m14의 $V_H$ 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로 나타냈다. 따라서, 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 또한 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 제공되고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다. 따라서, 분리된 항-갈렉틴-9 항체, 또는 이의 항원 결합 부위가 본원에서 제공되고, 상기 분리된 항체 또는 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있고, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0105] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21의 서열을 가진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 22의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 86의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21의 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 22의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21의 서열을 가진 $V_L$ 영역 및 SEQ ID NO: 86의 서열을 가진 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0106] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 7-87 중 임의의 것을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7-87로부터 선택된 임의의 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들) 중 하나 이상의 서열을 포함한다.

[0107] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 7-28 및 74-87 중 임의의 것을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 7-28 및 74-87로부터 선택된 임의의 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들) 중 하나 이상의 서열을 포함한다.

[0108] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13, 29-73 중 임의의 것을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13, 29-73로부터 선택된 임의의 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들) 중 하나 이상의 서열을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54, 55, 또는 54 및 56 중 임의의 것을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서. 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54, 55, 또는 54 및 56로부터 선택된 임의의 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들) 중 하나 이상의 서열을 포함한다.

[0109] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54를 포함하는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 55를 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54로 이루어진 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 55 로 이루어진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 54 및 55를 포함하는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 55로 이루어진 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0110] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21을 포함하는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21로 이루어진 $V_L$ 영역을 포함한다.

일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 86을 포함하는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 86로 이루어진 $V_H$ 영역을 포함한다. 일○부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 86을 포함하는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 86으로 이루어진 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0111] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NOs: 21, 22 및 74-87 중 임의의 것을 포함하는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NOs: 21, 22 및 74-87로 이루어진 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21, 22 및 74-87로부터 선택된 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들)을 포함하는 $V_L$ 및/또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21, 22 및 74-87로부터 선택된 서열(들) 및 이들의 임의의 조합(들)로 이루어진 $V_L$ 및/또는 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0112] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 8를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 12을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 14를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 16를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 18를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 19 및 SEQ ID NO: 20을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 23 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 25 및 SEQ ID NO: 26를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 74를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 75를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 76를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 77를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 78를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 79를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 80을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 81을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 82를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 83을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 84를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 108 및 SEQ

ID NO: 85를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 86을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 29 및 SEQ ID NO: 30을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 31을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 32를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 33을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 34 및 SEQ ID NO: 35를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 36 및 SEQ ID NO: 37을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 38 및 SEQ ID NO: 39를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 40 및 SEQ ID NO: 41을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 42 및 SEQ ID NO: 43을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 44 및 SEQ ID NO: 45를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 46 및 SEQ ID NO: 47을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 48 및 SEQ ID NO: 49를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 29 및 SEQ ID NO: 50을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 51를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 34 및 SEQ ID NO: 52를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 53을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 57을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 58 및 SEQ ID NO: 59를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 60을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 62를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 64를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 66을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 56을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 68을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 70을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 72를 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 73을 포함하는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 8로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 10으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항

원 결합 부위는 SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 12로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 14로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 16으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 18로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 19 및 SEQ ID NO: 20으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 22로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 23 및 SEQ ID NO: 24로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 25 및 SEQ ID NO: 26으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 74로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 75로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 76으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 77로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 78로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 79로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 80으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 81로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 82로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 83으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 84로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 108 및 SEQ ID NO: 85로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 86으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 29 및 SEQ ID NO: 30으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 31로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 32로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 33으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 34 및 SEQ ID NO: 35로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 36 및 SEQ ID NO: 37로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 38 및 SEQ ID NO: 39로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 40 및 SEQ ID NO: 41로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-

갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 42 및 SEQ ID NO: 43으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 44 및 SEQ ID NO: 45로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 46 및 SEQ ID NO: 47로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 48 및 SEQ ID NO: 49로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 29 및 SEQ ID NO: 50으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 51로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 34 및 SEQ ID NO: 52로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 53으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 55로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 57로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 58 및 SEQ ID NO: 59로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 60으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 62로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 64로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 66으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 56으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 68로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 70으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 72로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 54 및 SEQ ID NO: 73으로 이루어진 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0113] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 앞의 단락들에서 기술된 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것과 적어도 80% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분율(incremental percent))의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역; 및 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역;을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7-288 및 74-87로 나타낸 $V_L$ 영역 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도

80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7-288 및 74-87, 및 이들의 임의의 조합(들)로 나타낸 $V_L$ 영역 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역 또는 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0114] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체의 $V_L$ 영역 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0115] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21, 22 및 74-87 중 임의의 것으로 나타낸 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 21, 22 및 74-87, 및 이들의 임의의 조합(들)로 나타낸 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0116] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, G9.1-8m13의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-8m13의 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0117] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 86으로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 21 및 86로 나타낸 $V_L$ 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0118] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 13, 29, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73으로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ

ID NO: 13, 29, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 29, 34, 54, 58, 61, 63, 65, 73, 67, 69, 및 71로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역; 및 SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 및 73으로 나타낸 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역;을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 29-75 및 77-85로 나타낸 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 13, 29-73, 및 이의 임의의 조합(들)로 나타낸 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 54, 55, 및 56 중 임의의 것으로 나타낸 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 또는 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0119] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더(low affinity binder)로부터 선택된 항체의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더로부터 선택된 항체의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6 , G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더로부터 선택된 항체의 $V_L$ 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0120] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 및 87 중 임의의 것으로부터 선택된 서열과 적어도 80% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분율)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 CDR을 포함한다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 58, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 및 73 중 임의의 것으로부터 선택된 서열과 적어도 80% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분율)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다.

[0121] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17의 $V_L$ 및 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ 및 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0122] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 54로 나타낸 $V_L$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 55로 나타낸

$V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ 영역을 포함한다. 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 54 및 55로 나타낸 $V_L$ 및/또는 $V_H$ 영역에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는$V_L$ 및/또는 $V_H$ 영역을 포함한다.

[0123] *상보성 결정부위(Complementarity Determining Regions, CDRs)*

[0124] 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14, 또는 이들의 조합들의 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3를 포함할 수 있다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_L$ CDR1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 328로 나타내어진다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_L$ CDR2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 329로 나타내어진다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_L$ CDR3의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 330-340로 나타내어진다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_H$ CDR1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타내어진다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_H$ CDR2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 362-366, 및 438-445로 나타내어진다. G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6,G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14의 $V_H$ CDR3의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 367-386으로 나타내어진다.

[0125] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 330-340 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 337의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 330-340 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 337의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 및 437 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 362-366, 및 438-445 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 364 또는 366으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 367-386 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 374 또는 383의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 및 437 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 362-366 및 438-445 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 367-386 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부

양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 364의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 374의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 366의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 383의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 330-340 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 및 437 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 362-366 및 438-445 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 367-386 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 337의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 364의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 374의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 337의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 366의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, SEQ ID NO: 383의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3을 포함한다. 이들 양태 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CRD1에 결합한다.

[0126] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더, 또는 이들의 조합들의 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3를 포함한다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6 , G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_L$ CDR1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 328로 나타내어진다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_L$ CDR2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 329로 나타내어진다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_L$ CDR3의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 341-360로 나타내어진다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_H$ CDR1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타내어진다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_H$ CDR2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466으로 나타내어진다. G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더의 $V_H$ CDR3의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 390-417로 나타내어진다.

[0127] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 341-360 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 352의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 341-360 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$

CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 352의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 361, 및 424-434 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 388의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NOs: 390-417 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 406 또는 407의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361, 및 424-434 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 390-417 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 406의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 407의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 341-360 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361, 및 424-434 중 임의의 것으로부터 선택된 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, 및 SEQ ID NO: 390-417 중 임의의 것으로부터 선택된 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 352의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, SEQ ID NO: 406의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 328의 서열을 갖는 $V_L$ CDR1, SEQ ID NO: 329의 서열을 갖는 $V_L$ CDR2, SEQ ID NO: 352의 서열을 갖는 $V_L$ CDR3, SEQ ID NO: 361의 서열을 갖는 $V_H$ CDR1, SEQ ID NO: 388의 서열을 갖는 $V_H$ CDR2, SEQ ID NO: 407의 서열을 갖는 $V_H$ CDR3를 포함한다. 이들 양태 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CRD1에 결합한다.

[0128] 갈렉틴-9 결합 특이성은 CDR1, 2 및 3 영역에 의해 본질적으로 정해지기 때문에, 상기 $V_H$ CDR1, 2 및 3 서열 및 $V_L$ CDR1, 2 및 3 서열은, 각각의 생성된 새로운 항체가 $V_L$ CDR1, 2 및 3, 및 $V_H$ CDR1, 2 및 3 서열을 갖는 한, 혼합되어 새로운 갈렉틴-9 결합 항체를 생성하도록 맞춰질 수 있다. 본원에 기술된 새로운 CDR 조합으로 생성된 이와 같은 항체는 본원에 기술된 결합 분석(binding assays)를 시용하여 테스트할 수 있다. 일부 양태에서, 특정 $V_H$ 또는 $V_L$ 서열의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 하나 이상의 $V_H$ 및/또는 $V_L$ CDR 서열(들)을 본 기술분야에 알려진 방법에 따라, 본원에서 개시한 CDR 서열의 구조적으로 유사한 서열들과 치환하여 신규한 $V_H$ 및 $V_L$ 서열을 생성할 수 있다.

[0129] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 330-340 및 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437; 및 SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 362-366 및 438-445, 362, 363, 및 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 367-386 및 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0130] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부

위는 SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 362-366, 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 362-366 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0131] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0132] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0133] *9.1 항체 클론(9.1 Antibody Clones) 및 관련 CDR*

[0134] 클론 9.1(Clone 9.1)-유래 경쇄 가변 영역

[0135] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 330을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 330으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-1과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0136] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 331을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 331으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-2와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0137] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 332를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 332로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-3과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0138] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-4와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0139] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 334를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경

쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 334로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-5와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0140] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 335를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 335로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-6와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0141] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 336를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 336로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-7과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0142] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0143] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 338을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 338로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-9와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0144] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 339를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-10과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0145] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 340을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 340으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-11과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0146] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 337을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 337로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 9.1-8, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 또는 G9.1-8m14와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m12와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m13과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0147] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 $X_1X_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8$SYADSVKG (SEQ ID NO: 467)를 포함하고, 여기서 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = I 또는 S, $X_3$ = Y 또는 S, $X_4$ = P 또는 S, $X_5$ = Y 또는 S, $X_6$ = G 또는 S, $X_7$ = Y 또는 S, 및 $X_8$ = T 또는 S이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 $X_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{11}X_{12}X_{13}$GMDY (SEQ ID NO: 468)를 포함

하고, 여기서 $X_1$ = Y 또는 S, $X_2$ = T, S, 또는 부재(absent), $X_3$ = Y, S, 또는 부재, $X_4$ = S 또는 부재, $X_5$ = W, S, 또는 부재, $X_6$ = S 또는 부재, $X_7$ = G, S, 또는 부재, $X_8$ = G, T, S, 또는 부재, $X_9$ = I, Y, S, 또는 부재, $X_{10}$ = G, S, 또는 Y, $X_{11}$ = W 또는 S, $X_{12}$ = V 또는 S, 및 $X_{13}$ = W 또는 S이다. 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR2 도메인 내의 $X_7$에서 G를, $X_8$에서 Y를, 및/또는 $X_9$에서 T를 포함한다. 이에 대신하여, 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR3 도메인 내의 $X_4$ - $X_7$ 중 하나 이상에서 결실(deletions)을 포함한다. 다른 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR2 도메인 내의 $X_6$ - $X_8$ 중 하나 이상에서 S를 포함한다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR3 도메인 내의 $X_5$ - $X_7$ 중 하나 이상에서 결실을 포함한다. 추가의 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR2 도메인 내의 $X_6$ - $X_8$ 중 하나 이상에서 S를 포함한다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 중쇄 CDR3 도메인 내의 $X_3$ - $X_9$ 중 하나 이상에서 결실을 포함하고/포함하거나 $X_{10}$은 Y이다.

[0148] 클론 9.1-유래 중쇄 가변 영역

[0149] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 438, 및 367을 포함한다. 일부 양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 438, 및 367로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-1과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0150] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 435, 439, 및 368을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 435, 439, 및 368로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-2와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0151] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 436, 363, 및 369를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 436, 363, 및 369로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-3과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0152] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 437, 440, 및 370을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 437, 440, 및 370으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-4과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0153] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 437, 441, 및 371을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 437, 441, 및 371로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-5과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0154] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 427, 442, 및 372를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 427, 442, 및 372로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-6과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0155] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 443, 및 373을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 443, 및 373으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-7과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0156] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 374로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상

기 항체는 G9.1-8과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0157] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 363, 및 384를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 363, 및 384로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-9와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0158] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 429, 444, 및 385를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 429, 444, 및 385로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-10과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 428, 445, 및 386를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 445, 및 386으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-11과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0159] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 365, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 365, 및 374로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m1과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0160] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 374로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m2과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0161] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 375를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 375로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m3과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0162] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 376을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 376으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m4과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0163] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 377을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 377로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m5과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0164] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 378을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 378로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m6과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0165] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 379를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 379로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m7과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0166] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 380을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 380로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상

기 항체는 G9.1-8m8과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0167] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 383을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 383으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m9와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0168] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 381을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 381로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m10과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0169] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 382를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 382로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m11과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0170] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 380을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 380으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m12와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0171] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1 은 SEQ ID NO: 361을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 366을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR3은 SEQ ID NO: 383을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 361로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 366으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR3은 SEQ ID NO: 383으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m13과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0172] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 382를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 382로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m14와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0173] 클론 9.1-9.1 중쇄 및 경쇄 가변 영역

[0174] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 330을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 438, 및 367을 포함한다. 일부 양태에서. 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 330; 및 SEQ ID NO: 431, 438, 및 367;으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.1-1과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0175] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 331을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 435, 439, 및 368을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 331; 및 SEQ ID NO: 435, 439, 및 368;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-2와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 332를 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 436, 363, 및 369를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 332; 및 SEQ ID NO: 436, 363, 및 369;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-3과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0176] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 437, 440, 및 370을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 437, 440, 및 370;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-4과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0177] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 334를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 437, 441, 및 371을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 334; 및 SEQ ID NO: 437, 441, 및 371;로 이루어져 있다. 일부 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-5과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0178] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 335를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 427, 442, 및 372를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 335; 및 SEQ ID NO: 427, 442, 및 372;로 이루어져 있다. 일부 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-6과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0179] 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 336을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 443, 및 373을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 336; 및 SEQ ID NO: 361, 443, 및 373;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-7과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0180] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 374로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0181] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 338을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 363, 및 384를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 338; 및 SEQ ID NO: 361, 363, 및 384;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-9와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0182] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 339를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 429, 444, 및 385를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 339; 및 SEQ ID NO: 429, 444, 및 385;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-10와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0183] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 340을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 428, 445, 및 386을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄

및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 340; 및 SEQ ID NO: 428, 445, 및 386;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-11과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0184] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 365, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 365, 및 374;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m1과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0185] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 374를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 366, 및 374;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m2과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0186] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 375를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 375;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m3과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0187] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 376을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 376;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m4와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0188] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 377을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 377;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m5와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0189] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 378을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 378;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m6와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0190] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 379를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 379;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m7과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0191] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 380을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 380;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m8과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0192] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 383을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 383;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m9와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0193] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 381을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 381;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m10과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0194] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 364, 및 382을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 364, 및 382;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m11과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0195] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 380을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 366, 및 380;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m12와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0196] 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383;으로 이루어져 있다.

[0197] 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m13와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 366, 및 382를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337; 및 SEQ ID NO: 361, 366, 및 382로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.1-8m14와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0198] **서열 동일성(Sequence Identity)**

[0199] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 본원에 기술된 바람직한 항체의 대응 $V_L$ CDR들과 비교하여, 개별적으로(individually) 또는 전체로서(collectively), 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR들을 포함할 수

있다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 또는 CRD2에 특이적인 것)는 본원에 기술된 바람직한 항체의 대응 $V_H$ CDR들과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 CDR들을 포함할 수 있다.

[0200] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 부위의 대응 $V_L$ CDR들과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR들을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 부위의 대응 $V_H$ CDR들과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 CDR들을 포함할 수 있다.

[0201] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 부위의 대응 $V_L$ CDR들 및 $V_H$ CDR들과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR들 및 중쇄 CDR들을 포함할 수 있다.

[0202] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 374로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR1 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR2 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR3 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0203] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR1 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 362-366 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR2 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0204] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 330-340로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%,

90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 427, 428, 431, 435, 436, 437로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 362-366 및 438-445로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (f) SEQ ID NO: 367-386로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR3 아미노산 서열;을 포함한다.

[0205] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1,CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13의 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 하나의 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 여기서: 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 337로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가지고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 361, 366, 및 383으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.1-8m13와 같은 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가진다.

[0206] ***9.2 항체 클론(Antibody Clones) 및 관련 CDR***

[0207] 클론 9.2-유래 경쇄 가변 영역

[0208] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-1과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0209] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-2와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0210] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-3과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0211] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 342를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 342로 이루어져 있다. 일부 양태에

서, 상기 항체는 G9.2-4와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0212] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-5와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0213] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 344를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 344로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-6와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0214] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 345를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 345로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-7과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 346을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 346으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-8과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0215] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 347을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 347로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-9와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0216] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 348을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 348로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-10과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0217] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 349를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 349로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-11과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0218] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 350을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 350으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-12와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0219] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-13과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0220] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-14와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0221] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343으로 이루어져 있다. 일부 양태

에서, 상기 항체는 G9.2-15과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0222] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-16과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0223] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 352를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 SEQ ID NO: 328로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 SEQ ID NO: 329로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 이루어져 있는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR3는 SEQ ID NO: 352를 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0224] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17mut6와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0225] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-18과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0226] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 354를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 354로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-19와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0227] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-20과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0228] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 355를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 355로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-21과 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0229] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 356을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 356으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-22와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0230] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 357을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 357로 이루어져 있다. 일부 양태에

서, 상기 항체는 G9.2-23와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0231] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 358을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 358로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-24와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0232] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 359를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 359로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-25와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0233] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 360을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 360으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-26와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0234] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-저친화도 바인더(low affinity binder)와 동일한 $V_L$ CDR을 포함한다.

[0235] 클론 9.2-유래 중쇄 가변 영역

[0236] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 424, 446, 및 390을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 424, 446, 및 390으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-1과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0237] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 447, 및 391을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 447, 및 391로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-2와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0238] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 448, 및 392를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 448, 및 392로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-3과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0239] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 449, 및 393을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 449, 및 393으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-4와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0240] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 450, 및 394를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 450, 및 394로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-5와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0241] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 451, 및 395를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 431, 451, 및 395로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-6과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0242] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변

영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 425, 453, 및 396을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 425, 453, 및 396으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-7과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0243] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 425, 453, 및 397을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 425, 453, 및 397로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-8과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0244] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 426, 454, 및 398을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 426, 454, 및 398로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-9와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0245] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 426, 387, 및 399를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 426, 387, 및 399로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-10과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0246] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 432, 455, 및 400을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 432, 455, 및 400으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-11과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0247] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 433, 456, 및 401을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 433, 456, 및 401로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-12과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0248] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 434, 362, 및 402를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 434, 362, 및 402로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-13와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0249] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 457, 및 403를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 457, 및 403으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-14과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0250] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 458, 및 404를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 458, 및 404로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-15와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0251] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 459, 및 405를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 459, 및 405로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-16과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0252] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0253] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 407을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 407로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17mut6과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0254] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 430, 363, 및 408을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 430, 363, 및 408로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-18과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0255] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 430, 460, 및 409를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 430, 460, 및 409로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-19와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0256] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 429, 461, 및 410을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 429, 461, 및 410으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-20과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0257] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 429, 462, 및 411을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 429, 462, 및 411로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-21과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0258] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 463, 및 412를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 463, 및 412로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-22와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0259] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 464, 및 413을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 464, 및 413으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-23과 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0260] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 465, 및 414를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 428, 465, 및 414로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-24와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0261] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 427, 466, 및 415를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 427, 466, 및 415로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-25와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0262] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 389, 및 416을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 389, 및 416으로 이루어져 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 G9.2-26와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0263] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 417을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 417로 이루어져 있다. 일부 양태에서,

상기 항체는 G9.2-저친화도 바인더(low affinity binder)와 동일한 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0264] 클론 9.2-유래 중쇄 및 경쇄 가변 영역

[0265] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 424, 446, 및 390을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341; 및 SEQ ID NO: 424, 446, 및 390;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-1과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0266] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 447, 및 391을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 431, 447, 및 391;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-2와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0267] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 448, 및 392를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 431, 448, 및 392;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-3과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0268] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 342를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 449, 및 393을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 342; 및 SEQ ID NO: 431, 449, 및 393;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-4와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0269] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 450, 및 394를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343; 및 SEQ ID NO: 431, 450, 및 394;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-5와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0270] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 344를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 431, 451, 및 395를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 344; 및 SEQ ID NO: 431, 451, 및 395;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-6와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0271] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 345를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 425, 452, 및 396를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 345; 및 SEQ ID NO: 425, 452, 및 396;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-7과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0272] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 346을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 245, 453, 및 397을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 346; 및 SEQ ID NO: 245, 453, 및 397;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-8과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0273] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 347를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 426, 454, 및 398을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 347; 및 SEQ ID NO: 426, 454, 및 398;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-9와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0274] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 348을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 426, 387, 및 399를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 348; 및 SEQ ID NO: 426, 387, 및 399;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-10과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0275] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 349를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 432, 455, 및 400을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 349; 및 SEQ ID NO: 432, 455, 및 400;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-11과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0276] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 350을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 433, 456, 및 401을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 350; 및 SEQ ID NO: 433, 456, 및 401;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-12과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0277] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 434, 362, 및 402를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 341; 및 SEQ ID NO: 434, 362, 및 402;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-13과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0278] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 457, 및 403을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 361, 457, 및 403;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-14와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0279] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 458, 및 404를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 343; 및 SEQ ID NO: 361, 458, 및 404;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-15와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0280] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 459, 및 405를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 361, 459, 및 405;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-16과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0281] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352; 및 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0282] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 404를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352; 및 SEQ ID NO: 361, 388, 및 404;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-17mut6과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0283] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 430, 363, 및 408을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 333; 및 SEQ ID NO: 430, 363, 및 408;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-18과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0284] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 354를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 430, 460, 및 409를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 354; 및 SEQ ID NO: 430, 460, 및 409;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-19과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0285] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 429, 461, 및 410를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352; 및 SEQ ID NO: 429, 461, 및 410;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-20과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0286] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 355를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 429, 462, 및 411을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 355; 및 SEQ ID NO: 429, 462, 및 411;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-21과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0287] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 356을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 428, 463, 및 412를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 356; 및 SEQ ID NO: 428, 463, 및 412;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-22와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0288] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 357을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 428, 464, 및 413을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 357; 및 SEQ ID NO: 428, 464, 및 413;으로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-23과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0289] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 358을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 428, 465, 및 414를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 358; 및 SEQ ID NO: 428, 465, 및 414;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-24와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0290] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 359을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 427, 466, 및 415를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 359; 및 SEQ ID NO: 427, 466, 및 415;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-25와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0291] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 360을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 389, 및 416을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 360; 및 SEQ ID NO: 361, 389, 및 416;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-26과 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0292] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352를 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3는 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 417을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352; 및 SEQ ID NO: 361, 388, 및 417;로 이루어져 있다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체는 G9.2-저친화도 바인더(low affinity binder)와 동일한 $V_L$ 및 $V_H$ CDR을 포함한다.

[0293] 서열 동일성(Sequence Identity)

[0294] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6 , G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 부위의 대응 $V_L$ CDR과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR들을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 부위의 대응 $V_H$ CDR과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 CDR들을 포함할 수 있다.

[0295] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저친화도 바인더로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 부위의 대응 $V_L$ CDR 및 $V_H$ CDR과 비교하여, 개별적으로 또는 전체로서, 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR들 및 중쇄 CDR들을 포함할 수 있다.

[0296] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR1 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR2 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR3 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0297] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR1 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR2 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2에 특이적인 것)는 SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는

$V_H$ CDR3 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0298] 따라서, 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 (a) SEQ ID NO: 328로 나타낸 $V_L$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR1 아미노산 서열; (b) SEQ ID NO: 329로 나타낸 $V_L$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR2 아미노산 서열; (c) SEQ ID NO: 341-360로부터 선택된 $V_L$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_L$ CDR3 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 361, 424-434로 나타낸 $V_H$ CDR1 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR1 아미노산 서열; (d) SEQ ID NO: 362, 363, 387-389 및 446-466로부터 선택된 $V_H$ CDR2 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR2 아미노산 서열; (e) SEQ ID NO: 390-417로부터 선택된 $V_H$ CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 $V_H$ CDR3 아미노산 서열;을 포함한다.

[0299] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 및 352로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 나타낸 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항체 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는데, 상기 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 328, 329, 로 352로 나타낸 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 가지고, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 361, 388, 및 406으로 나타낸 상기 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다. 하나의 특이적인 양태에서, 상기 항체 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 G9.2-17의 $V_L$ CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 $V_H$ CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는다.

[0300] *에피토프(Epitopes) 및 불변 영역(Constant Regions)*

[0301] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기술된 바람직한 항체 중 임의의 것(예를 들어, SEQ ID NO: 7-87 중 임의의 것을 포함하는 항체 또는 이의 CDR)과 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 갈렉틴-9 항원에 결합하는 것을 두고 상기 바람직한 항체와 경쟁한다. "에피토프(epitope)"란 항체에 의해 인식되고 결합되는 표적 항원상의 위치(site)를 지칭한다. 상기 위치는 전체적으로 아미노산 성분(components)로 구성되거나, 전체적으로 단백질의 아미노산의 화학적 변형체 (예를 들어, 글리코실 반족(glycosyl moieties)로 구성되거나, 또는 이들의 조합으로 구성될 수 있다. 중복되는(overlapping) 에피토프는 적어도 하나의 공통된 아미노산 잔기를 포함한다. 에피토프는 선형일 수 있으며, 전반적으로 6-15개 아미노산 길이이다. 또는 에피토프는 입체적(conformational)일 수 있다. 항체가 결합하는 에피토프는 통상적인 기술, 예를 들어, 에피토프 매핑 방법(epitope mapping method) (예를 들어, 아래 설명을 참고할 것)에 의해 확인할 수 있다. 본원에 기술된 바람직한 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 바람직한 항체와 완전히 동일한 에피토프 또는 실질적으로 중복되는 에피토프 (예를 들어, 3개 미만의 비-중복 아미노산 잔기, 2개 미만의 비-중복 아미노산 잔기,

또는 오직 1개의 비-중복 아미노산 잔기를 포함하는 것)에 결합할 수 있다. 동족 항원(cognate antigen)에 결합하는 것을 두고 두 개의 항체가 서로 경쟁하는지 여부는 본 기술분야에 잘 알려져 있는 경쟁 분석(competition assay)으로 결정할 수 있다.

[0302] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 단백질 (예를 들어, 인간 갈렉틴-9 또는 마우스 갈렉틴-9)의 CRD1 내에 있는 적어도 한 개의 분절(segment)의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 완전히 갈렉틴-9 단백질의 CRD1 내에 있는 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 양태에서. 상기 항체는 부분적으로 갈렉틴-9 단백질의 CRD1 내에 있는 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴 항체가 결합하는 에피토프는 선형 에피토프(linear epitope)이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴 항체가 결합하는 에피토프는 입체적 에피토프(conformational epitope)이다.

[0303] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9 단백질 (예를 들어, 인간 갈렉틴-9 또는 마우스 갈렉틴-9)의 CRD2 내에 있는 적어도 한 개의 분절(segment)의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 완전히 갈렉틴-9 단백질의 CRD2 내에 있는 에피토프에 결합할 수 있다. 항-갈렉틴-9 항체가 부분적으로 또는 완전히 CDR2 내에 있는 에피토프에 결합하는 일부 특이적인 양태에서, 항체는 적어도 잔기 W309를 포함하는 에피토프에 결합한다. 항-갈렉틴-9 항체가 부분적으로 또는 완전히 CDR2 내에 있는 에피토프에 결합하는 일부 특이적인 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 결합하는 에피토프는 SEQ ID NO:1의 R253, R271, Y330, R334, R341, 및 Y236 중에서 하나 이상을 포함하지 않는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴 항체가 결합하는 에피토프는 잔기 W309를 포함하는 선형 에피토프이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴 항체가 결합하는 에피토프는 W309를 포함하는 입체형 에피토프이다.

[0304] 일부 실시예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기술된 바람직한 항체와 동일한 $V_H$ 및/또는 $V_L$ CDR을 포함한다. 동일한 $V_H$ 및/또는 $V_L$ CDR을 포함하는 두 개의 항체는 동일한 접근법 (예를 들어, 본 기술분야에 알려져 있는 Kabat 접근법 또는 Chothia 접근법)으로 확인하였을 때 그들의 CDR들이 동일하다는 것을 의미한다. 이와 같은 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기술된 바람직한 항체와 비교하여, 동일한 $V_H$, 동일한 $V_L$을 갖는 것일 수 있다.

[0305] 동일한 CDR들을 갖는 두 개의 중쇄 가변 영역 (또는 두 개의 경쇄 가변 영역)은 동일한 넘버링 기법(numbering scheme)으로 확인하였을 때 두 개의 중쇄 가변 영역 (또는 두 개의 경쇄 가변 영역) 내의 CDR들이 동일한 것을 의미한다. 항체 CDR을 확인하기 위한 바람직한 넘버링 기법은 "Kabat" 넘버링 기법 (Kabat et al. (1991), 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), "Chothia" 넘버링 기법(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948), "콘택트(Contact)" 넘버링 기법(MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)), “IMGT" 넘버링 기법(Lefranc M P et al., Dev Comp Immunol, 2003 January; 27(1):55-77), 및 "AHo" 넘버링 기법(Honegger A and Pluckthun A, J Mol Biol, 2001 Jun. 8; 309(3):657-70)을 포함한다. 본 기술분야의 기술자들에게 알려진 바와 같이, 본원에서 규명된 바람직한 항-pKal 및 항-FXII 항체의 CDR 영역은 "Chothia" 넘버링 기법으로 확인하였으며, 이는 예시로 사용하였다.

[0306] 또한 본 교시의 범위 내에 있는 것은 본원에 개시된 바람직한 항-갈렉틴-9 항체 중 임의의 것의 기능적 변이체(functional variants)이다. 이러한 기능적 변이체는 바람직한 항체와 구조적 및 기능적으로 상당히 유사하다. 기능적 변이체는 바람직한 항체와 상당히 동일한 $V_H$ 및 $V_L$ CDR을 포함한다. 예를 들어, 이것은 상기 항체의 전체 CDR 영역 중에서 단지 최대 5개 (예를 들어, 4, 3, 2, 또는 1개) 아미노산 잔기의 변형(variations)을 포함하고, 상당히 유사한 친화도 (예를 들어, 동일한 순서로 $K_D$ 값을 가짐)로 갈렉틴-9의 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 상기 아미노산 잔기 변형은 보존적 아미노산 잔기 치환(substitutions)이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "보존적 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)"은 아미노산 치환이 일어난 단백질의 상대적인 전하(charge) 또는 크기의 특성을 변형하지 않는 아미노산 치환을 지칭한다. 변이체는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 폴리펩타이드 서열을 변형하는 방법에 따라 제조할 수 있고, 이것은 그와 같은 방법을 정리한 참조문헌들, 예를 들면 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989, 또는 Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New York에서 찾을 수 있다. 아미노산의 보존적 치환은 다음의 그룹 내에 있는 아미노산 중에서 만들어진 치환을 포함한다: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; and (g) E, D.

[0307] 두 아미노산 서열의 "동일성 비율(percent identity)"은 Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA

90:5873-77, 1993에서 변형된 바와 같이 Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990의 알고리즘을 사용하여 확인한다. 이와 같은 알고리즘은 Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)에 통합되어 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 점수(score)=50, 단어길이(wordlength)=3으로 수행하여 관심 있는 단백질 분자에 상동성(homologous)이 있는 아미노산 서열을 획득할 수 있다. 두 서열 사이에 갭(gaps)이 존재하는 경우, Altschul et al., *Nucleic Acids Res*. 25(17):3389-3402, 1997에 기술된 바에 따라 Gapped BLAST를 사용할 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 사용할 때, 각 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 매개변수 기본값(default parameters)을 사용할 수 있다. 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열(germline) $V_H$ 단편의 하위 분류로부터 유래한 중쇄 가변 영역 골격을 포함할 수 있다. 이러한 생식계열 $V_H$ 영역은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들면, IMGT 데이터베이스 (www.imgt.org) 또는 www.vbase2.org/vbstat.php를 참고할 것. 예시는 IGHV1 서브패밀리(subfamily) (예를 들어, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV1-8, IGHV1-18, IGHV1-24, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, 및 IGHV1-69), IGHV2 서브패밀리 (예를 들어, IGHV2-5, IGHV2-26, 및 IGHV2-70), IGHV3 서브패밀리 (예를 들어, IGHV3-7, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV3-30, IGHV3-33, IGHV3-43, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-53, IGHV3-64, IGHV3-66, IGHV3-72, 및 IGHV3-73, IGHV3-74), IGHV4 서브패밀리 (예를 들어, IGHV4-4, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-59, IGHV4-61, 및 IGHV4-B), IGHV 서브패밀리 (예를 들어, IGHV5-51, 또는 IGHV6-1), 및 IGHV7 서브패밀리 (예를 들어, IGHV7-4-1)를 포함한다.

[0308] 이에 대신하여 또는 이와 더불어, 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열 Vκ 단편으로부터 유래한 골격을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 예시는 IGKV1 골격 (예를 들어, IGKV1-05, IGKV1-12, IGKV1-27, IGKV1-33, 또는 IGKV1-39), IGKV2 골격 (예를 들어, IGKV2-28), IGKV3 골격 (예를 들어, IGKV3-11, IGKV3-15, 또는 IGKV3-20), 및 IGKV4 골격 (예를 들어, IGKV4-1)를 포함한다. 다른 예시에서, 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열 Vλ 단편으로부터 유래한 골격을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 예시는 IGλ1 골격 (예를 들어, IGλV1-36, IGλV1-40, IGλV1-44, IGλV1-47, IGλV1-51), IGλ2 골격 (예를 들어, IGλV2-8, IGλV2-11, IGλV2-14, IGλV2-18, IGλV2-23,), IGλ3 골격 (예를 들어, IGλV3-1, IGλV3-9, IGλV3-10, IGλV3-12, IGλV3-16, IGλV3-19, IGλV3-21, IGλV3-25, IGλV3-27,), IGλ4 골격 (예를 들어, IGλV4-3, IGλV4-60, IGλV4-69,), IGλ5 골격 (예를 들어, IGλV5-39, IGλV5-45,), IGλ6 골격 (예를 들어, IGλV6-57,), IGλ7 골격 (예를 들어, IGλV7-43, IGλV7-46, ), IGλ8 골격 (예를 들어, IGλV8-61), IGλ9 골격 (예를 들어, IGλV9-49), 또는 IGλ10 골격 (예를 들어, IGλV10-54)을 포함한다.

[0309] 일부 양태에서, 본원에 기술된 임의의 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 중쇄 불변 영역(heavy chain constant region, CH) 또는 이의 일부 (예를 들어, CH1, CH2, CH3, 또는 이의 조합)를 더 포함할 수 있다. 중쇄 불변 영역은 임의의 적절한 기원, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트 또는 토끼로부터 유래한 것일 수 있다. 하나의 특이적인 실시예에서, 중쇄 불변 영역은 본원에 기술된 임의의 IgG 서브패밀리의 인간 IgG (감마 중쇄(gamma heavy chain))로부터 유래한 것이다.

[0310] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체의 중쇄 불변 영역은 불변 영역 (예를 들어, SEQ ID NO: 419-423)의 단일 도메인 (예를 들어, CH1, CH2, 또는 CH3) 또는 단일 도메인의 임의의 것의 조합을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체의 경쇄 불변 영역은 불변 영역 (예를 들어, SEQ ID NO: 418)의 단일 도메인 (예를 들어, CL)을 포함할 수 있다. 바람직한 경쇄 및 중쇄 서열은 아래 나열하였다. hIgG1 LALA 서열은 두 가지 돌연변이, L234A 및 L235A를 포함하는데, 이들은 FcgR 결합뿐만 아니라 P329G 돌연변이를 억제하여 보체(complement) C1q 결합을 차단함으로써 모든 면역 이펙터 기능(immune effector functions)를 차단한다. 이들 돌연변이는 아래 나열된 서열에 밑줄 치고 굵게 표시하였다. hIgG4 Fab 팔 교환 돌연변이체 (hIgG4 Fab Arm Exchange Mutant) 서열은 Fab 팔 교환 (Fab Arm Exchange, S228P)을 억제하는 돌연변이를 포함하며, 밑줄 치고 굵게 표시하였다. G9.2-17의 경쇄 서열은 모든 G9.-2-17 구조체(constructs) 사이에서 동일하다. 유사하게, G9.1-8m13의 경쇄 서열은 모든 G9.1-8m13 구조체 사이에서 동일하다. **굵게 표시한** 잔기는 $V_H$ 및 $V_L$ 영역이다.

IL2 신호서열(signal sequence)(MYRMQLLSCIALSLALVTNS; SEQ ID NO: 29)은 가변 영역의 N-말단에 위치한다. 이것은 발현 벡터에서 사용되는데, 분비되는 동안 절단되므로, 성숙한 항체 분자에서 절단되지 않는다. (분비 후의) 성숙한 단백질은 중쇄의 경우 "EVQ"로, 경쇄의 경우 "DIM"으로 시작한다.

[0311] **바람직한 중쇄 및 경쇄 서열**

[0312] **G9.2-17 hIgG1 중쇄 (SEQ ID NO: 157)**

**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSY**

PSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0313] _ 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSTDPITFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*

[0314] G9.2-17 hIgG1 LALA 중쇄 (SEQ ID NO: 210)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSY
PSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0315] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSTDPITFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*

[0316] G9.2-17 hIgG4 중쇄 (SEQ ID NO: 263)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSY
PSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT
YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0317] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSTDPITFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*

[0318] G9.2-17 hIgG4 Fab 팔 교환 돌연변이체 중쇄 (Arm Exchange mut Heavy Chain) (SEQ ID NO: 316)

[0319] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSY
PSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT
YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0320] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSTDPITFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*

[0321] G9.1-8m13 hIgG1 중쇄 (SEQ ID NO: 136)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPYSSSSSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSTY
SSKWVWGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*__

[0322] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYDSNPITFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS

SPVTKSFNRGEC*

[0323] G9.1-8m13 hIgG1 LALA 중쇄 (SEQ ID NO: 189)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPYSSSSSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSTY
SSKWVWGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0324] _ 경쇄 _(SEQ ID NO: 108)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYDSNPITFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC*

[0325] G9.1-8m13 hIgG4 중쇄 (SEQ ID NO: 242)

[0326] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPYSSSSSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSTY
SSKWVWGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY
TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0327] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYDSNPITFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC*

[0328] G9.1-8m13 hIgG4 Fab 팔 교환 돌연변이체 중쇄 (SEQ ID NO: 295)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPYSSSSSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSTY
SSKWVWGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY
TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0329] 경쇄 (SEQ ID NO: 108)

[0330] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYDSNPITFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

[0331] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108을 포함하거나, SEQ ID NO: 108로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 108로 이루어진 경쇄를 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 295, 242, 189, 157, 210, 263, 316, 및 136으로 이루어진 군에서 선택된 임의의 한 개의 서열을 포함하거나, 상기 서열로 필수적으로 이루어지거나, 또는 상기 서열로 이루어진 중쇄를 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108을 포함하거나, SEQ ID NO: 108로 필수적으로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 108로 이루어진 경쇄; 및 SEQ ID NO: 295, 242, 189, 157, 210, 263, 316, 및 136으로 이루어진 군에서 선택된 임의의 한 개의 서열을 포함하거나, 상기 서열로 필수적으로 이루어지거나, 또는 상기 서열로 이루어진 중쇄;를 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108을 포함하는 경쇄; 및 SEQ ID NO: 295, 242, 189, 157, 210, 263, 316, 및 136로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 한 개의 서열을 포함하는 중쇄;를 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108로 필수적으로 이루어진 경쇄; 및 SEQ ID NO: 295, 242, 189, 157, 210, 263, 316, 및 136로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 한 개의 서열로 필수적으로 이루어진 중쇄;를 갖는다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 108로 이루어진 경쇄; 및 SEQ ID NO: 295, 242, 189, 157, 210, 263, 316, 및 136로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 한 개의 서열로 이루어진 중쇄;를 갖는다.

[0332] 일부 양태에서, 상기 불변 영역은 인간 IgG4로부터 유래한 것이다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 423에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은

SEQ ID NO: 423를 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 423로 이루어진 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 421에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 421를 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 421로 이루어진 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0333] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418을 포함하는 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418로 이루어진 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 불변 영역은 인간 IgG1로부터 유래한 것이다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 419에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 419를 포함하는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 419로 이루어진 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418을 포함하는 경쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418로 이루어진 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0334] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 변형된 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 면역학적으로 비활성(inert)인, 예를 들어, 보체(complement) 매개 세포용해(lysis)를 유발하지 않거나, 항체-의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)를 활성화하지 않는, 변형된 불변 여역을 포함한다. ADCC 활성은 미국 특허 제5,500,362호에 개시된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 다른 양태에서, 불변 영역은 *Eur. J. Immunol.* (1999) 29:2613-2624; PCT 출원 제PCT/GB99/01441호; 및/또는 영국 특허 출원 제9809951.8호에 기술된 바와 같이 변형된다. 일부 양태에서, IgG4 불변 영역은 중쇄 교환(heavy chain exchange)이 감소한 돌연변이체이다. 일부 양태에서, 불변 영역은 인간 IgG4 Fab 팔 교환 돌연변이체(Fab Arm Exchange mutant) S229P로부터 유래한 것이다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 422에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 422를 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 422로 이루어진 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418를 포함하는 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418로 이루어진 경쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, IgG는 최소한의 Fc 수용체 결합(engagement)을 갖는 돌연변이체이다. 일 실시예에서, 불변 영역은 인간 IgG1 LALA로부터 유래한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 420에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 420를 포함하는 갖는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 420으로 이루어진 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418에 대해 적어도 80% (예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이의 임의의 증분)의 서열 동일성을 갖는 경쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418을 포함하는 경쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 SEQ ID NO: 418로 이루어진 경쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다.

[0335] 일부 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 경쇄에 관한 SEQ ID NO: 88-98 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체) 및 SEQ ID NO: 99-115 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)와 일치하는 사슬을 갖는다; 바람직한 중쇄의 아미노산 서열은 중쇄에 관한 SEQ ID NO: 116-140 (hIgG1); 169-193 (hIgG1 LALA); 222-246 (hIgG4); 275-299 (hIgG4 교환 돌연변이체(exchange mut)) (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체) 및 SEQ ID NO: 141-168 (hIgG1); 194-221(hIgG1 LALA); 247-274 (hIgG4); 300-327 (hIgG4 교환 돌연변이체) (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)와 일치한다. IgG LALA, IgG4 교환 돌연변이체는 중쇄 내에 위치한다; 따라서 경쇄는 본원에 개시된 모든 IgG1 및 IgG4 서열에 대해 동일하다. 일부 양태에서, 바람직한 항-갈렉틴 항체 경쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:

88-98 및 SEQ ID NO: 99-115로 나타낸 서열과 일치한다.

[0336] **클론 9.1-유래 경쇄**

[0337] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 본 명세서에 제시된 경쇄들 중 임의의 경쇄 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분(increment))의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다 (예, SEQ ID NO: 88-98에 제시된 경쇄 서열). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 본원에 제시된 경쇄들 중 임의의 경쇄에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다 (예, SEQ ID NO: 88-98에 제시된 경쇄 서열). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 88-98에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 88-98에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0338] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 88의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 89의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 90의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 92의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 93의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 94의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 96의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 97의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 경쇄 서열을 포함한다.

[0339] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0340] **클론 9.1-유래 중쇄**

[0341] 몇몇 양태에서, 예시적 항-갈렉틴 항체 중쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 116-140에 제시된 서열 (hIgG1); SEQ ID NO: 169-193에 제시된 서열 (hIgG1 LALA); SEQ ID NO: 222-246에 제시된 서열 (hIgG4); SEQ ID NO: 275-299에 제시된 서열 (hIgG4 exchange mut) (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체);에 대응한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 본 명세서에 제시된 중쇄들 중 임의의 중쇄 (또는 이들의 가변 영역), 예를 들어, SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299;에 제시된 서열들 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 본 명세서에 제시된 중쇄들 중 임의의 중쇄, 예를 들어, SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299;에 제시된 서열들 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산으로 이루어진다.

[0342] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299;에 제시된 중쇄 아미노산 서열 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299;에 제시된 아미노산 서열 (CRD1에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)로 이루어진다.

[0343] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG1이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 116의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 117의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 118의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 119의 중쇄

서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 120의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 121의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 122의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 123의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 124의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 125의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 126의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 127의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 128의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 129의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 130의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 131의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 132의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 133의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 134의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 135의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 136의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 137의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 138의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 139의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 140의 중쇄 서열을 포함한다.

[0344] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG1 LALA이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 169의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 170의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 171의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 172의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 173의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 174의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 175의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 176의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 177의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 178의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 179의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 180의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 181의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 182의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 183의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 184의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 185의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 186의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 187의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 188의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 189의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 190의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 191의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 192의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 193의 중쇄 서열을 포함한다.

[0345] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG4이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 222의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 223의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 224의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 225의 중쇄

서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 226의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 227의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 228의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 229의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 230의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 231의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 232의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 233의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 234의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 235의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 236의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 237의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 238의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 29의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 240의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 241의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 242의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 243의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 244의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 245의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 246의 중쇄 서열을 포함한다.

[0346] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG4mut이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 도는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 275의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 276의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 277의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 278의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 279의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 280의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 281의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 282의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 283의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 284의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 285의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 286의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 287의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 288의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 289의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 290의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 291의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 292의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 293의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 294의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 295의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 296의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 297의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 298의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 299의 중쇄 서열을 포함한다.

[0347] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미

노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 아미노산 서열(또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0348] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 아미노산 서열(또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0349] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 아미노산 서열(또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0350] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0351] **클론 9.1-유래 중쇄 및 경쇄**

[0352] VH 도메인은 인간 IgG, 예를 들어, IgG1, 인간 IgG1 불변 도메인 아미노산 서열, hIgG LALA, hIgG4, 또는 IgG4mut와 같은 불변 영역에 융합된 본 명세서에 기재된 임의의 VH의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0353] 몇몇 양태에서, 예시적 항-갈렉틴 항체 경쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 88-98에 대응하거나, 또는 예시적 항-갈렉틴 항체 중쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 116-140; 169-193; 222-246; 275-299;에 대응한다.

[0354] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 88의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 116, 169, 222, 또는 275로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0355] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 89의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 117, 170, 223, 또는 276으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0356] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 90의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 118, 171, 224, 또는 277로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0357] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 119, 172, 225, 또는 278로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0358] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 92의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 120, 173, 226, 또는 279로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0359] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 93의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 121, 174, 227, 또는 280로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0360] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 94의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 122, 175, 228, 또는 281로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0361] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 123, 176, 229, 또는 282로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0362] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 96의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 138, 191, 244, 또는 297로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0363] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 97의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 139, 192, 245, 또는 298로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0364] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 140, 193, 246, 또는 299로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0365] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 124, 177, 230, 또는 283으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0366] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 125, 178, 231, 또는 284로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0367] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 126, 179, 232, 또는 285로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0368] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 127, 180, 233, 또는 286으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0369] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 128, 181, 234, 또는 287로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0370] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 129, 182, 235, 또는 288로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0371] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 130, 183, 236, 또는 289로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0372] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 131, 184, 237, 또는 290로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0373] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 132, 185, 238, 또는 291로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0374] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 133, 186, 239, 또는 292로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0375] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 137, 187, 240, 또는 293로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0376] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 138, 188, 241, 또는 294로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0377] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 139, 189, 242, 또는 295로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0378] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 140, 190, 243, 또는 296으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0379] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 136의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의

서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136 에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 136에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0380] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 189의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 189에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0381] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 242의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 242에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0382] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 95의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 295의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 아미노산을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 95에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 295에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0383] **클론 9.2-유래 경쇄**

[0384] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 본 명세서에 제시된 경쇄들 (또는 이들의 가변 영역) (예, SEQ ID NO: 99-115에 제시된 경쇄 서열) 중 임의의 경쇄에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 본원에 제시된 경쇄들 (예, SEQ ID NO: 99-115에 제시된 경쇄 서열) 중 임의의 경쇄에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0385] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 99-115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 99-115에 제시된 서열로 이루어진다.

[0386] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 99의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 100의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 101의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 102의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 103의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 104의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 105의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 106의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 107의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 109의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 110의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 111의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 112의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 113의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 114의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 115의 경쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들이 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0387] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 서열로 이루어진다.

[0388] **클론 9.2-유래된 중쇄**

[0389] 몇몇 양태에서, 예시적 항-갈렉틴 항체 중쇄의 아미노산 서열은 중쇄에 대해서, SEQ ID NO: 141-168에 제시된 서열 (hIgG1); SEQ ID NO: 194-221에 제시된 서열 (hIgG1 LALA); SEQ ID NO: 247-274에 제시된 서열 (hIgG4); SEQ ID NO: 300-327에 제시된 서열 (hIgG4 exchange mut) (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 대응한다.

[0390] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 본 명세서에 제시된 중쇄들 (또는 이들의 가변 영역) 중 임의의 중쇄, 예를 들어, SEQ ID NO: 141-168; 194-220; 247-274; 300-327 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 제시된 서열들에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 본 명세서에 제시된 중쇄들 중 임의의 중쇄, 예를 들어, SEQ ID NO: 141-168; 194-220; 247-274; 300-327 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 제시된 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0391] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 141-168; 194-220; 247-274; 300-327 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 141-168; 194-220; 247-274; 300-327 (CRD2에 결합하는 항-갈렉틴-9 항체)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0392] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG1이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 141의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 142의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 143의

중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 144의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 145의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 146의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 148의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 149의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 150의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 151의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 152의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 153의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 154의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 155의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 156의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 157의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 158의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 159의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 160의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 161의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 162의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 163의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 164의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 165의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 166의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 167의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 168의 중쇄 서열을 포함한다.

[0393] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG1 LALA이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 194의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 195의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 196의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 197의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 198의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 199의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 200의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 201의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 202의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 203의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 304의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 205의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 206의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 207의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 208의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 209의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 210의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 211의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 212의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 213의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 214의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 215의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 216의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 217의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 218의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO:

219의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 220의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 221의 중쇄 서열을 포함한다.

[0394] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG4이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 247의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 248의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 249의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 250의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 251의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 252의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 253의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 254의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 255의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 256의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 257의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 258의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 259의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 260의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 261의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 262의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 263의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 264의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 265의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 266의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 267의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 268의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 269의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 270의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 271의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 272의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 273의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 274의 중쇄 서열을 포함한다.

[0395] 몇몇 양태에서, 불변 영역은 IgG4 mut이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 300의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 301의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 302의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 303의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 304의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 305의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 306의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 307의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 308의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 309의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 310의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 311의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 312의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 313의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 314의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 315의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 316의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 317의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 318의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결

합 부분은 SEQ ID NO: 319의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 320의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 321의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 322의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 323의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 324의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 325의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 326의 중쇄 서열을 포함한다.

[0396] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0397] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0398] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0399] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0400] **클론 9.2-유래 중쇄 및 경쇄**

[0401] 몇몇 양태에서, 예시적 항-갈렉틴 항체 경쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 99-108에 대응하고, 예시적 항-갈렉틴 항체 중쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 141-168; 194-221;249-274; 300-327에 대응한다.

[0402] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 99의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 141, 194, 247, 또는 300으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0403] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 142, 195, 248, 또는 301으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0404] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 143, 196, 249, 또는 302로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0405] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 144, 197, 250, 또는 303으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0406] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 100의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 145, 198, 251, 또는 304로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0407] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 101의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 146, 199, 252, 또는 305로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0408] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 102의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 147, 200, 253, 또는 306으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0409] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 103의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 148, 201, 254, 또는 307로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0410] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 104의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 149, 202, 255, 또는 308로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0411] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 105의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 150, 203, 256, 또는 309로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0412] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 106의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 151, 204, 257, 또는 310으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0413] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 107의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 152, 205, 258, 또는 311로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0414] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 99의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 153, 206, 259, 또는 312로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0415] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 154, 207, 260, 또는 313으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0416] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 100의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 155, 208, 261, 또는 314로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0417] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 156, 209, 262, 또는 315로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0418] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 157, 210, 263, 또는 316으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0419] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 158, 211, 264, 또는 317로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0420] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 91의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 159, 212, 265, 또는 318로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0421] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 109의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 160, 213, 266, 또는 319로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0422] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 161, 214, 267, 또는 320으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0423] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 110의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 162, 215, 268, 또는 321로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0424] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 111의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 163, 216, 269, 또는 322로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0425] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 112의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 164, 217, 270, 또는 323으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0426] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 113의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 165, 218, 271, 또는 324로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0427] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 114의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 166, 219, 272, 또는 325로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0428] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 115의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 167, 220, 273, 또는 326으로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0429] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부위는 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 168, 221, 274, 또는 327로부터 선택된 서열을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0430] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 157의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 157에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0431] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 210의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 210에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0432] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 263의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 아미노산 서열 (또는 이의 가변 영역)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 263에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0433] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 108의 경쇄 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 316의 중쇄 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열 (또는 이들의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 중쇄 서열 (또는 이의 가변 영역)에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 경쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 중쇄 서열에 대해서 적어도 80% (예, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 이들 내 임의의 증분)의 서열 일치도를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열 (또는 이들의 가변 영역)을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 108에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 316에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0434] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 157의 서열을 갖는 IgG1 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 210의 서열을 갖는 IgG1 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 263의 서열을 갖는 IgG4 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 316의 서열을 갖는 IgG4 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 136의 서열을 갖는 IgG1 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 189의 서열을 갖는 IgG1 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 242의 서열을 갖는 IgG4 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 SEQ ID NO: 295의 서열을 갖는 IgG4 중쇄 및 SEQ ID NO: 108의 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0435] 항체 중쇄 및 경쇄 불변 영역은 당해분야에 주지되어 있으며, 예를 들어, IMGT 데이터베이스 (www.imgt.org) 또는 www.vbase2.org/vbstat.php.에서 제시되고, 이들 주소 모두 본원에 참고로 포함된다.

[0436] **항-갈렉틴-9 항체의 제조**

[0437] 본원에 기재된 갈렉틴-9에 결합할 수 있는 항체는 당해분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Harlow and Lane, (1998) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York를 참고한다.

[0438] 몇몇 양태에서, 표적 항원 (*예*, 갈렉틴-9 또는 이의 CRD)에 특이적인 항체는 통상적인 하이브리도마 기술 (hybridoma technology)에 의해 제조된다. KLH와 같은 캐리어 단백질(carrier protein)에 임의로 커플링된 전장 표적 항원(full-length target antigen) 또는 이의 단편은 숙주 동물을 면역화하여 상기 항원에 결합하는 항체를 생성할 수 있다. 숙주 동물의 면역화의 경로 및 스케줄은 일반적으로, 본원에서 추가로 기재되는 항체 자극 및 생산을 위한, 입증된 통상적인 기법을 따른다. 마우스 항체, 인간화 항체, 및 인간 항체의 생산을 위한 일반적인 기법은 당해분야에 주지되어 있고, 본원에서 기재된다. 인간을 포함하는 임의의 포유동물 대상체 또는 이로부터의 항체-생산 세포는 조작되어, 인간 하이브리도마 세포주(human hybridoma cell line)를 포함하는 포유동물의 생산을 위한 기반으로 작용할 수 있는 것으로 고려된다. 통상적으로는, 숙주 동물은 본원에 기재된 것을 포함하는 면역원(immunogen)의 양이 복강내, 근육내, 경구, 피하, 발바닥내(intraplantar) 및/또는 피내로 접종된다.

[0439] 하이브리도마는 Kohler, B. and Milstein, C. (1975) *Nature* 256:495-497의 일반적인 체세포 잡종화 기법 (somatic cell hybridization technique)을 이용하거나 또는 Buck, D. W., et al., *In Vitro*, 18:377-381 (1982)에 의해 변형된 대로, 림프구 및 불멸화 골수종 세포(immortalized myeloma cell)로부터 제조될 수 있다. X63-Ag8.653 및 미국, 캘리포니아주, 샌 디에고 소재의 Salk Institute, Cell Distribution Center로부터의 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는 이용가능한 골수종 세포주는 잡종화에서 이용될 수 있다. 대체로, 상기 기법은 폴리에틸렌 글리콜과 같은 융합 유도물질(fusogen)을 이용하거나 또는 통상의 기술자에게 주지된 전기적 수단(electrical means)에 의한 골수종 세포 및 림프계 세포(lymphoid cell)의 융합을 수반한다. 융합 후, 세포는 융합 배지(fusion medium)로부터 분리되고, 하이포잔틴-아미노프테린-티미딘(hypoxanthine-aminopterin-thymidine, HAT) 배지와 같은 선택 성장 배지(selective growth medium)에서 성장되어, 비-잡종화

된 모세포(unhybridized parent cell)가 제거된다. 혈청이 보충되거나 또는 보충되지 않은 본원에 기재된 배지 중 임의의 배지가 단일클론 항체를 분비하는 하이브리도마의 배양에 이용될 수 있다. 세포 융합 기법에 대한 또 다른 대안으로서, EBV 불멸화-B 세포(EBV immortalized B cell)가 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 단일클론 항체를 생산하는 데 이용될 수 있다. 하이브리도마는 증식(expanded) 및 서브-클로닝되고(subcloned), 필요한 경우에, 상청액이 통상적인 면역측정법 절차 [*예*, 방사선 면역측정법(radioimmunoassay), 효소 면역측정법(enzyme immunoassay), 또는 형광 면역측정법(fluorescence immunoassay)]에 의해 항-면역원 활성에 대해서 검정된다.

[0440] 항체의 공급원으로 이용될 수 있는 하이브리도마는 갈렉틴-9 활성에 간섭할 수 있는 단일클론 항체를 생산하는 모 하이브리도마(parent hybridoma)의 모든 유도체(derivatives), 자손 세포(progeny cell)를 망라한다. 이러한 항체를 생산하는 하이브리도마는 *시험관 내* 또는 *생체 내에서* 공지된 절차를 이용하여 성장될 수 있다. 단일클론 항체는 필요한 경우에, 배양 배지 또는 체액으로부터 통상적인 면역글로불린 정제 절차, 예를 들어, 암모늄 설페이트 침전, 겔 전기영동, 투석, 크로마토그래피 및 한외여과에 의해 분리될 수 있다. 목적하지 않는 활성이 존재하는 경우에, 예를 들어, 제조물을 고체상(solid phase)에 부착된 면역원으로 만든 흡착제(adsorbents) 상으로 러닝시키고(running), 면역원에서 떨어진(off) 목적하는 항체를 용출 또는 방출함으로써 제거될 수 있다. 이중기능 제제(bifunctional agent) 또는 유도체화 제제(derivatizing agent), 예를 들어, 말레이미도벤조일 설포숙신이미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 컨쥬게이션), N-히드록시숙신이미드 (리신 잔기를 통해), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물(succinic anhydride), SOCl, 또는 R1N=C=NR - 이 화학식에서 R과 R1은 상이한 알킬기임 - 을 이용하여, 면역화될 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들어, 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin), 혈청 알부민, 소 티로글로불린(bovine thyroglobulin), 또는 대두 트립신 저해제(soybean trypsin inhibitor)에 컨쥬게이트된 표적 아미노산 서열을 함유하는 표적 항원 또는 단편을 이용한 숙주 동물의 면역화는 항체의 집단 (*예*, 단일클론 항체)을 수득할 수 있다.

[0441] 필요한 경우에, 관심 있는 항체 (단일클론 또는 다중클론) (*예*, 하이브리도마에 의해 생산됨)가 시퀀싱된 후에, 폴리뉴클레오티드 서열이 발현 또는 증식용 벡터에 클로닝될 수 있다. 관심 있는 항체를 인코딩하는 서열은 숙주 세포 내에서 벡터에 유지될 수 있고, 숙주세포는 이어서, 증식될 수 있으며, 향후 사용을 위해 동결될 수 있다. 대안에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 유전적 조작에 이용되어, 항체를 "인간화"할 수 있거나, 또는 친화도를 개선할 수 있거나 (친화도 성숙), 또는 항체의 다른 특징을 개선할 수 있다. 예를 들어, 항체가 인간에서 임상 시험 및 치료에 이용되는 경우에, 불변 영역이 인간 불변 영역과 더욱 유사하도록 조작되어 면역 반응을 회피할 수 있다. 갈렉틴-9의 활성을 억제하는 것에 있어서, 항체 서열을 유전적으로 조작하여 표적 항원에 대한 더 큰 친화도 및

[0442] 더 큰 효능을 수득하는 것이 바람직할 수 있다. 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 변화가 항체에 행해질 수 있고, 표적 항원에 대한 이의 결합 특이성이 여전히 유지될 수 있다는 것은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0443] 다른 양태에서, 완전 인간 항체는 특정한 인간 면역글로불린 단백질을 발현하도록 조작된 통상적으로 입수가능한 마우스를 이용하여 수득된다. 또한, 더욱 바람직한 (예, 완전 인간 항체) 또는 더욱 강인한 면역 반응을 생성하도록 설계된 형질전환 동물은 인간화 항체 또는 인간 항체의 생성에 이용될 수 있다. 이러한 기술의 예시로는, Amgen, Inc. (캘리포니아, 프리몬트 소재)로부터의 Xenomouse$^{RTM}$ 및 Medarex, Inc. (뉴저지, 프린스턴 소재)로부터의 HuMAb-Mouse$^{RTM}$ 및 TC MouseTM이 있다. 다른 양태에서, 항체는 파지 디스플레이(phage display) 또는 효모 기술(yeast technology)에 의해 재조합적으로 제조된다. 예를 들어, U.S. 특허 제5,565,332호; 제5,580,717호; 제5,733,743호; 및 제6,265,150호; 및 Winter et al., (1994) *Annu. Rev. Immunol.* 12:433-455를 참고한다. 대안적인 양태에서, 파지 디스플레이 기술 (McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552-553)은 비-면역화된 공여자로부터의 면역 글로불린 가변 (V) 도메인 유전자 레퍼토리(immunoglobulin variable (V) domain gene repertoires)로부터 *시험관 내에서* 인간 항체 및 항체 단편을 생산하는 데 이용된다.

[0444] 대안적인 양태에서, 본원에 기재된 표적 항원에 결합할 수 있는 항체가 적합한 항체 라이브러리로부터 분리된다. 복수의 항체 요소를 함유하는 항체 라이브러리는 당해분야에 공지된 통상적인 선택 과정에 따라서 특정한 표적 항원 (예, 이 경우에, 갈렉틴-9의 CRD1 또는 CRD2)에 결합하는 항체의 식별에 이용될 수 있다. 선택 과정에서, 항체 라이브러리는 표적 항원 또는 이의 단편으로 탐침될 수 있고, 표적 항원에 결합할 수 있는 라이브러리의 구성원은 통상적으로 지지체상에서의 유지(retention)에 의해 분리될 수 있다. 이러한 스크리닝 과정은 복수의 라운드(multiple rounds) (예, 양성 선택 및 음성 선택 모두를 포함함)에 의해 수행되어 표적 항원에 결합할 수 있는 항체의 풀(pool)을 농축할 수 있다. 이어서, 농축된 풀의 개별적인 클론이 분리될 수 있고, 추가로 특성화되어 목적하는 결합 활성 및 생물학적 활성을 갖는 클론들을 식별할 수 있다. 또한, 중쇄 및

경쇄 가변 도메인의 서열은 통상적인 방법론을 통해 결정될 수 있다. 본원에 기재된 표적 항원에 결합할 수 있는 항체를 식별 및 분리할 수 있는 당해분야에 공지된 통상적인 방법이 다수 존재하며, 파지 디스플레이, 효모 디스플레이(yeast display), 리보솜 디스플레이(ribosomal display) 또는 포유동물 디스플레이(mammalian display) 기술을 포함한다.

[0445] 예시로서, 파지 디스플레이는 통상적으로 공유결합을 이용하여 단백질 (예, 항체) 성분을 박테리오파지 외피 단백질(bacteriophage coat protein)에 결합시킨다. 상기 결합은 외피 단백질에 융합된 항체 성분을 인코딩하는 핵산의 번역으로부터 야기된다. 결합은 가요성 펩티드 링커(flexible peptide linker), 단백질 분해효소 부위(protease site), 또는 종결 코돈의 억제의 결과로서 포함된 아미노산을 포함할 수 있다. 파지 디스플레이는 예를 들어, U.S. 특허 제5,223,409호; Smith (1985) *Science* 228:1315-1317; 국제특허공보 WO 제92/18619호; 국제특허공보 WO 제91/17271호; 국제특허공보 WO 제92/20791호; 국제특허공보 WO 제92/15679호; 국제특허공보 WO 제93/01288호; 국제특허공보 WO 제92/01047호; 국제특허공보 WO 제92/09690호; 국제특허공보 WO 제90/02809호; de Haard et al. (1999) *J. Biol. Chem* 274:18218-30; Hoogenboom et al. (1998) *Immunotechnology* 4:1-20; Hoogenboom et al. (2000) *Immunol Today* 2:371-8 및 Hoet et al. (2005) *Nat Biotechnol.* 23(3)344-8에 기재되어 있다. 추가의 적합한 방법은 Miller et al., *PloS One,* 2012, 7, e43746; Fellouse et al., *J Mol Biol,* 2007, 373, 924-940에 기재되어 있다. 단백질 서분을 디스플레이하는 박테리오파지는 표준 파지 제조법, 예를 들어, 성장 배지로부터의 PEG 침전을 이용하여 성장 및 수확될 수 있다. 개별적인 디스플레이 파지의 선택 후에, 선택된 단백질 성분을 인코딩하는 핵산은 증폭 후에 선택된 파지로 감염된 세포 또는 파지 자체로부터 분리될 수 있다. 개별적인 콜로니 또는 플라크가 선택된 후에, 핵산이 분리 및 시퀀싱될 수 있다.

[0446] 기타 디스플레이 형식은 세포-기반 디스플레이 (예를 들어, 국제특허공보 WO 제03/029456호를 참고), 단백질-핵산 융합 (예를 들어, U.S. 특허 제6,207,446호를 참고), 리보솜 디스플레이 (예를 들어, Mattheakis et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:9022 및 Hanes et al. (2000) *Nat Biotechnol.* 18:1287-92; Hanes et al. (2000) *Methods Enzymol.* 328:404-30; 및 Schaffitzel et al. (1999) *J Immunol Methods*. 231(1-2):119-35를 참고) 및 *E.콜라이* 원형질막주위 디스플레이(*E. coli* periplasmic display)(*J Immunol Methods*. 2005 Nov 22;PMID: 16337958)를 포함한다.

[0447] 디스플레이 라이브러리 구성원이 표적 항원으로의 결합을 위해 분리된 후에, 각각의 분리된 라이브러리 구성원은 비-표적 분자에 결합하는 이의 능력에 대해서 또한 테스트되어 이의 결합 특이성을 평가한다. 비-표적 분자의 예시는 자성 비드(magnetic bead)상의 스트렙트아비딘(streptavidin), 소 혈청 알부민, 무-지방 우유(non-fat bovine milk), 대두 단백질과 같은 차단 제제(blocking agent), 임의의 포획(capturing) 또는 표적-고정(target immobilizing) 단일클론 항체, 또는 표적을 발현하지 않는 비-형질주입 세포를 포함한다. 예를 들어, 고속-대량 ELISA 스크린(high-throughput ELISA screen)이 데이터의 획득에 이용될 수 있다. 또한, ELISA 스크린은 각 라이브러리 구성원이 표적에 결합하는 것과 관련 표적 또는 표적 항원의 서브 유닛에 대한 이종간 반응성(cross species reactivity)의 양적 데이터를 획득하는 데 이용될 수 있고, 또한 pH 6 또는 pH 7.5와 같은 상이한 조건하에서 이용될 수 있다. 비-표적 및 표적 결합 데이터는 비교되어 (예, 컴퓨터 및 소프트웨어를 이용) 표적에 특이적으로 결합하는 라이브러리 구성원을 식별한다.

[0448] 표적에 결합하는 후보 라이브러리 구성원을 선택한 후에, 각 후보 라이브러리 구성원은 추가로 분석되어, 예를 들어, 표적, 예를 들어, 갈렉틴-9에 대한 이의 결합 특성을 추가로 특성화할 수 있다. 각 후보 라이브러리 구성원을 하나 이상의 2차 스크리닝 검정(secondary screening assay)할 수 있다. 상기 검정은 결합 특성, 촉매 특성, 저해 특성, 생리학적 특성 [예, 세포독성, 신장 청소(renal clearance), 면역원성], 구조적 특성 (예, 안정성, 입체구조, 올리고머화 상태) 또는 또 다른 기능적 특성에 대한 것일 수 있다. 동일한 검정이 반복적으로 이용될 수 있으나, 조건을 변화시켜 예를 들어, pH, 이온, 또는 열 민감성을 측정할 수 있다.

[0449] 적절한 경우에, 검정은 디스플레이 라이브러리 구성원을 직접적으로 이용할 수 있고, 선택된 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산으로부터 생산된 재조합 폴리펩티드, 또는 선택된 폴리펩티드의 서열에 기초하여 합성된 합성 펩티드를 이용할 수 있다. 선택된 Fabs의 경우에, Fabs는 평가될 수 있거나, 또는 온전한 IgG 단백질로 변형 및 생산될 수 있다. 결합 특성에 대한 예시적 검정은 아래에서 기재된다.

[0450] 또한, 결합 단백질은 ELISA 검정을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 각 단백질은 바닥 표면이 표적, 예를 들어, 제한된 양의 표적으로 코팅된 마이크로타이터 플레이트에 접촉된다. 플레이트는 버퍼로 세척되어 비-특이적으로 결합된 폴리펩티드가 제거된다. 이어서, 플레이트상의 표적에 결합된 결합 단백질의 양은 결합 단백질, 예를 들어, 결합 단백질의 불변 부위 또는 태그를 인식할 수 있는 항체로 플레이트를 탐침함으로써 측정된

다. 항체는 검출 시스템 [예, 적절한 기질이 제공되는 경우에, 비색 생성물을 생산하는 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase) 또는 겨자 무 과산화효소(horse radish peroxidase, HRP)와 같은 효소]에 결합된다.

[0451] 대안적으로, 표적 항원에 결합하는 본원에 기재된 결합 단백질의 능력이 균질 검정(homogenous assay)을 이용하여 분석될 수 있다. 즉, 검정의 모든 요소들이 추가된 후에, 추가의 유체 조작(fluid manipulation)이 요구되지 않는다. 예를 들어, 형광 공명 에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer, FRET)가 균질 검정으로 이용될 수 있다 (예를 들어, Lakowicz et al., U.S. 특허 제5,631,169호; Stavrianopoulos, et al., U.S. 특허 제4,868,103호를 참고). 제1 분자 (예, 분획에서 식별된 분자)상의 형광단 표지(fluorophore label)는, 제2 분자 (예, 표적)가 제1 분자에 근접한 경우에, 이의 방출된 형광 에너지가 제2 분자상의 형광 표지에 의해 흡수될 수 있도록 선택된다. 제2 분자상의 형광 표지는 전이된 에너지(transferred energy)를 흡수하는 경우에 형광을 발한다. 표지들 사이의 에너지 전이의 효율이 분자들이 떨어져 있는 거리와 관련 있기 때문에, 분자들 사이의 공간적 관계(spatial relationship)가 평가될 수 있다. 분자들 사이에서 결합이 발생하는 상황에서, 검정 내 '받개' 분자 표지의 형광 방출은 최고조여야 한다. FRET에 의한 모니터링을 위해 구성된 결합 사건은 표준 형광 검출 수단, 예를 들어, 형광측정기(fluorimeter)를 통해 편리하게 측정될 수 있다. 제1 또는 제2 결합 분자의 양을 적정함으로써(titrating), 결합 곡선이 생성되어 평형 결합 상수(equilibrium binding constant)를 추정할 수 있다.

[0452] 표면 플라스몬 공명(Surface plasmon resonance, SPR)이 결합 단백질과 표적 항원의 상호작용을 분석하는 데 이용될 수 있다. SPR 또는 생체분자 상호작용 분석(Biomolecular Interaction Analysis, BIA)은 상호작용물(interactant)들 중 임의의 상호작용물을 표지하지 않고 생체특이적 상호작용(biospecific interaction)을 실시간으로 검출한다. BIA 칩의 결합 표면에서의 질량의 변화는 (결합 사건을 나타냄) 표면 근처에서 광의 굴절률(refractive index)의 변형 (SPR의 광학적 현상)을 야기한다. 굴절도(refractivity)의 변화는 생물학적 분자들 사이의 실시간 반응의 징후(indication)로 측정되는 검출가능한 신호를 생성한다. SPR을 이용하는 방법은 예를 들어, U.S. 특허 제5,641,640호; Raether, 1988, Surface Plasmons Springer Verlag; Sjolander and Urbaniczky, 1991, *Anal. Chem.* 63:2338-2345; Szabo et al., 1995, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 5:699-705 및 BIAcore International AB (Uppsala, Sweden)에 의해 제공된 온-라인 리소스에 기재되어 있다.

[0453] SPR로부터의 정보는 결합 단백질의 표적으로의 결합에 대한 평형 해리 상수 ($K_D$) 및 $K_{on}$ 및 $K_{off}$를 포함하는 반응속도 파라미터(kinetic parameter)의 정확하고 양적인 측정을 제공하는 데 이용될 수 있다. 이러한 데이터는 상이한 생체분자의 비교에 이용될 수 있다. 예를 들어, 발현 라이브러리로부터의 선택된 단백질이 비교되어 표적에 대한 높은 친화도를 갖는 단백질 또는 낮은 $K_{off}$를 갖는 단백질을 식별할 수 있다. 또한, 이 정보는 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)의 발달에 이용될 수 있다. 예를 들어, 성숙된 버전의 모 단백질의 반응속도 및 평형 결합 파라미터는 모 단백질의 파라미터에 비교될 수 있다. 특정한 결합 파라미터, 예를 들어, 높은 친화도 및 느린 $K_{off}$와 상호작용하는 주어진 위치에서의 변이 아미노산이 식별될 수 있다. 이 정보는 구조적 모델링과 결합될 수 있다 [예를 들어, 상동성 모델링(homology modeling), 에너지 최소화(energy minimization), 또는 x-선 결정학 또는 NMR에 의한 구조결정(structure determination)을 이용함]. 결과적으로, 단백질과 이의 표적 사이의 물리적 상호작용의 이해는 공식으로 나타낼 수 있고, 다른 설계 과정을 가이드하는 데 이용될 수 있다.

[0454] 추가의 예시로서, 세포 검정이 이용될 수 있다. 결합 단백질은 세포 표면상의 관심 있는 표적을 일시적으로 또는 안정하게 발현 및 디스플레이하는 세포에 결합하는 능력에 대해서 스크리닝 될 수 있다. 예를 들어, 갈렉틴-9 결합 단백질은 형광 표지될 수 있고, 길항성 항체(antagonistic antibody)의 존재 또는 부재에서 갈렉틴-9로의 결합은 유세포 분석, 예를 들어, FACS 기계를 이용하여 형광 세기의 변화에 의해 검출될 수 있다.

[0455] 온전한 항체 (전장 항체)의 항원-결합 단편은 통상적인 방법을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, F(ab')2 단편이 항체 분자의 펩신 절단에 의해 생성될 수 있고, Fab 단편은 F(ab')2 단편의 이황화 다리를 환원시킴으로써 생성될 수 있다.

[0456] 유전적으로 조작된 항체, 예를 들어, 인간화 항체, 키메라 항체, 단일-사슬 항체, 및 이중-특이적 항체는 예를 들어, 통상적인 재조합 기술을 통해 생산될 수 있다. 한 예시에서, 표적 항원에 특이적인 단일클론 항체를 인코딩하는 DNA는 통상적인 절차를 이용하여 (예를 들어, 단일클론 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 탐침을 이용함으로써) 용이하게 분리 및 시퀀싱될 수 있다. DNA가 분리되면, 이는 하나 이상의 발현 벡터에 삽입될 수 있고, 이후에 숙주세포, 예를 들어, *E. 콜라이* 세포,

시미안 COS 세포(simian COS cell), 중국 햄스터 난소 (Chinese hamster ovary, CHO) 세포, 또는 면역 글로불린 단백질을 달리 생산하지 않는 골수종 세포에 형질주입되어, 재조합 숙주세포에서 단일클론 항체의 합성을 수득할 수 있다. 예를 들어, PCT 공보 WO 제87/04462호를 참고한다. 이어서, DNA는 예를 들어, 상동성 쥐과(murine) 서열을 대신해서, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인을 코딩 서열로 치환함으로써, Morrison et al., (1984) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 81:6851, 또는 면역 글로불린 코딩 서열에 비-면역글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전체 또는 부분을 공유결합으로 연결함으로써 변형될 수 있다. 이러한 방식으로, 표적 항원의 결합 특이성을 갖는 유전적으로 조작된 항체, 예를 들어 "키메라" 또는 "잡종" 항체가 제조될 수 있다.

[0457] "키메라 항체"의 생산을 위해 개발된 기법은 당해분야에 주지되어 있다. 예를 들어, Morrison et al. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6851; Neuberger et al. (1984) *Nature* 312, 604; 및 Takeda et al. (1984) *Nature* 314:452를 참고한다.

[0458] 또한, 인간화 항체를 제작하는 방법이 당해분야에 주지되어 있다. 예를 들어, Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:10029-10033 (1989)을 참고한다. 한 예시에서, 모 비-인간 항체(parent non-human antibody)의 $V_H$ 및 $V_L$의 가변 영역이 당해분야에 공지된 방법에 따라 3차원 분자 모델링 분석된다. 다음으로는, 정확한 CDR 구조의 형성에 중요할 것으로 예측된 프레임워크 아미노산 잔기(framework amino acid residue)가 동일한 분자 모델링 분석을 이용하여 식별된다. 동시에, 모 비-인간 항체의 아미노산 서열에 상동성인 아미노산 서열을 갖는 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 사슬이 임의의 항체 유전자 데이터 베이스로부터 모 $V_H$ 및 $V_L$ 서열을 검색 쿼리(search query)로 이용하여 식별된다. 이어서, 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 수여자 유전자(acceptor gene)가 선택된다.

[0459] 선택된 인간 수여자 유전자 내 CDR 영역은 모 비-인간 항체 또는 이의 기능성 변이체로부터의 CDR 영역으로 대체될 수 있다. 필요한 경우에, CDR 영역의 간섭에 중요할 것으로 예측되는 모 사슬(parent chain)의 프레임워크 영역 내 잔기 (상기 기재를 참고한다)가 인간 수여자 유전자 내 대응하는 잔기를 치환하는 데 이용될 수 있다.

[0460] 단일-사슬 항체는 중쇄 가변 영역에 대해서 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 경쇄 가변 영역에 대해서 코딩하는 뉴클레오티드 서열 코딩을 연결함으로써 재조합 기술을 통해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 가요성 링커가 2개의 가변 영역 사이에 포함된다. 대안적으로는, 단일-사슬 항체의 생산을 위한 기재된 기법 (U.S. 특허 제4,946,778호 및 제4,704,692호)이 파지 또는 효모 scFv 라이브러리의 toedtks을 위해 조정될 수 있고, 갈렉틴-9에 특이적인 scFv 클론이 통상적인 절차에 따라 라이브러리로부터 식별될 수 있다. 양성 클론은 추가로 스크리닝되어 갈렉틴-9 활성을 억제하는 클론을 식별할 수 있다.

[0461] 당해분야에 공지된 방법 및 본원에 기재된 방법에 따라 수득된 항체는 당해분야에 주지된 방법을 이용하여 특성화될 수 있다. 예를 들어, 한 방법은 항원이 결합하는 에피토피를 식별하는 것, 또는 "에피토프 매핑(epitope mapping)"이다. 단백질상의 에피토프의 위치를 매핑 및 특성화하는 당해분야에 공지된 방법은 많이 존재하며, 예를 들어, Harlow and Lane, Using Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999의 챕터 11에 기재된 항체-항원 복합체의 결정 구조의 해결(solving), 경쟁 검정(competition assay), 유전자 단편 발현 검정(gene fragment expression assay), 및 합성 펩티드-기반 검정(synthetic peptide-based assay)을 포함한다. 추가의 예시에서, 에피토프 매핑은 항체가 결합하는 서열의 결정에 이용될 수 있다. 에피토프는 선형 에피토프 - 즉, 아미노산의 단일 구간(stretch)에 함유될 수 있음 - 또는 단일 구간에 반드시 함유될 수 있는 것은 아닌 아미노산의 3-차원 상호작용에 의해 형성된 입체구조 에피토프 (conformational epitope) (일차 구조 선형 서열)일 수 있다. 변화하는 길이의 펩티드 (예, 길이가 적어도 4-6개의 아미노산)가 분리 또는 합성 (예, 재조합적으로)될 수 있고, 항체를 이용한 결합 검정에 이용될 수 있다. 또 다른 예시에서, 항체가 결합하는 에피토프가 조직적 스크리닝(systematic screening)에서 표적 항원 서열로부터 유래된 중첩(overlapping) 펩티드를 이용하고 항체에 의한 결합을 측정함으로써 결정될 수 있다. 유전자 단편 발현 검정에 따라, 표적 항원을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임(open reading frame)이 무작위로 또는 특정한 유전적 제작(construction)에 의해 단편화되고, 테스트될 항체와의 항원의 발현된 단편의 반응성이 측정된다. 유전자 단편은, 예를 들어, PCR에 의해 제조된 후에 방사성 아미노산이 존재하에 *시험관 내에서* 전사 및 번역될 수 있다. 이어서, 방사성 표지된 항원 단편으로의 항체의 결합이 면역 침강(immunoprecipitation) 및 겔 전기영동에 의해 측정된다. 또한, 특정한 에피토프가 파지 입자들의 표면상에 디스플레이된 무작위 펩티드 서열의 대형 라이브러리 (파지 라이브러리)를 이용함으로써 식별될 수 있다. 대안적으로는, 중첩 펩티드 단편의 정의된 라이브러리는 단순한 결합 검정에서 테스트 항체로의 결합에 대해서 테스트될 수 있다. 추가의 예시에서, 항원 결합 도메인의 돌연변이유발, 도메인 교환 실험(domain swapping

experiment) 및 알라닌 스캐닝 돌연변이유발(alanine scanning mutagenesis)이 수행되어 에피토프 결합에 필요하고, 충분하며/하거나 필수적인 잔기를 식별할 수 있다. 예를 들어, 도메인 교환 실험은 갈렉틴-9 폴리펩티드의 다양한 단편이, 밀접하게 관련 있지만 항원적으로 별개인(antigenically distinct) 단백질로부터의 서열 (예를 들어, β-갈락토시드-결합 가용성 렉틴 패밀리의 또 다른 구성원)로 교체된 (교환된) 표적 항원의 돌연변이를 이용하여 수행될 수 있다. 돌연변이 갈렉틴-9로의 항체의 결합을 평가함으로써, 항체 결합에 대한 특정한 항원 단편의 중요성이 평가될 수 있다.

[0462] 대안적으로는, 경쟁 검정이 동일한 항원에 결합하는 것으로 알려져 있는 다른 항체를 이용하여 수행되어 항체가 다른 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정할 수 있다. 경쟁 검정은 통상의 기술자에게 주지되어 있다.

[0463] 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 아래에서 예시되는 재조합 기술에 의해 제조된다.

[0464] 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산이 하나의 발현 벡터에 클로닝될 수 있으며, 각 뉴클레오티드 서열은 적합한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 한 예시에서, 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 각각은 별개의 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 대안적으로는, 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 중쇄 및 경쇄 모두가 동일한 프로모터로부터 발현되도록 단일 프로모터와 작동가능하게 연결될 수 있다. 필요한 경우에, 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosomal entry site, IRES)가 중쇄 인코딩 서열 및 경쇄 인코딩 서열 사이에 삽입될 수 있다.

[0465] 몇몇 예시에서, 항체의 두 사슬을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 두 벡터에 클로닝되고, 이는 동일한 또는 상이한 세포에 도입될 수 있다. 두 사슬이 상이한 세포에서 발현되는 경우에, 이들 각각은 이를 발현하는 숙주 세포로부터 분리될 수 있고, 분리된 중쇄 및 경쇄는 혼합되어 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건하에서 배양될 수 있다.

[0466] 대체로, 항체의 한 사슬 또는 모든 사슬을 인코딩하는 핵산 서열은 당해분야에 공지된 방법을 이용하여 적합한 프로모터와 작동가능하게 연결된 적합한 발현 벡터에 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오티드 서열 및 벡터는 적합한 조건하에서 제한효소와 접촉되어, 리가아제(ligase)에 의해 서로 쌍을 형성하고 함께 연결될 수 있는 상보적 말단 (complementary end)을 각 분자에 형성할 수 있다. 대안적으로는, 합성 핵산 링커가 유전자의 말단에 라이게이션될 수 있다(ligating). 이들 합성 링커는 벡터 내 특정한 제한 부위에 대응하는 핵산 서열을 함유한다. 발현 벡터/프로모터의 선택은 항체를 생산하는 데 이용하기 위한 숙주 세포의 유형에 의존할 것이다.

[0467] 다양한 프로모터가 본원에 기재된 항체의 발현에 이용될 수 있으며, 다음을 포함하나 이들에 한정되지 않는다: 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 극초기 프로모터(intermediate early promoter), *라우스 육종(Rous sarcoma)* 바이러스 LTR, HIV-LTR, HTLV-1 LTR과 같은 바이러스 LTR, 시미안 바이러스 40(simian virus 40, SV40) 초기 프로모터, *E. 콜라이* lac UV5 프로모터, 및 단순 헤르페스 tk 바이러스 프로모터.

[0468] 또한, 조절 가능한 프로모터(Regulatable promoter)가 이용될 수 있다. 이러한 조절 가능한 프로모터는, *E. 콜라이*로부터의 lac 억제자를 전사 조절자(transcription modulator)로서 이용하여 lac 작동자-이식 포유동물 세포 프로모터로부터 전사를 조절하는 것 [Brown, M. et al., *Cell*, 49:603-612 (1987)], 테트라사이클린 억제자 (tetracycline repressor, tetR)를 이용하는 것 [Gossen, M., and Bujard, H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5547-5551 (1992); Yao, F. et al., *Human Gene Therapy*, 9:1939-1950 (1998); Shockelt, P., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6522-6526 (1995)]을 포함한다. 다른 시스템은 아스트라디올(astradiol), RU486, 디페놀 뮤리슬레론(diphenol murislerone), 또는 라파마이신(rapamycin)을 이용하는 FK506 이량체, VP16 또는 p65를 포함한다. 유도가능한 시스템(Inducible system)은 Invitrogen, Clontech 및 Ariad로부터 입수 가능하다.

[0469] 오페론과 억제자를 포함하는 조절가능한 프로모터가 이용될 수 있다. 한 양태에서, *E. 콜라이*로부터의 lac 억제자는 전사 조절자로 기능하여 lac 작동자-이식 포유동물 세포 프로모터로부터 전사를 조절할 수 있고 (M. Brown et al., *Cell*, 49:603-612 (1987); Gossen and Bujard (1992); M. Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992)), 테트라사이클린 억제자 (tetracycline repressor, tetR)를 전사 활성자 (transcription activator) (VP 16)와 결합해 tetR-포유동물 세포 전사 활성자 융합 단백질, tTa (tetR-VP 16)를 생성하고, tetR을 인간 거대세포바이러스 (hCMV) 주요 극초기 프로모터로부터 유래된 tetO-이식 최소 프로모터와 결합해 tetR-tet 작동자 시스템을 생성하여 포유동물 세포에서 유전자 발현을 제어할 수 있다. 한 양태

에서, 테트라사이클린 유도가능한 스위치(tetracycline inducible switch)가 이용된다. 테트라사이클린 작동자가 CMVIE 프로모터의 TATA 엘리먼트에 대해서 하류에 적절하게 위치되는 경우에, 테트라사이클린 억제자(tetR)-포유동물 세포 전사 인자 융합 유도체보다, 단독 tetR이 강력한 트랜스-조절자(trans-modulator)로 기능하여 포유동물 세포에서 유전자 발현을 조절할 수 있다 (Yao et al., *Human Gene Therapy*, 10(16):1392-1399 (2003)). 이러한 테트라사이클린 유도가능한 스위치의 한 특정한 이점은, 몇몇 경우에서 세포에 독성일 수 있는 테트라사이클린 억제자-포유동물 세포 트랜스 활성자 또는 억제자 융합 단백질의 사용을 이의 조절가능한 효과를 달성하는 데 필요로 하지 않는다는 것이다 (Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992); Shockett et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6522-6526 (1995)).

[0470] 추가적으로, 벡터는 예를 들어, 다음 중 일부 또는 이들 모두를 함유할 수 있다: 선택가능한 마커 유전자, 예를 들어, 포유동물 세포에서 안정한 또는 일시적인 형질주입체(transfectant)의 선택을 위한 네오마이신 유전자; 높은 레벨의 전사를 위한 인간 CMV의 극초기 유전자로부터의 인핸서(enhancer)/프로모터 서열; mRNA안정성을 위한 SV40으로부터의 전사 종결 및 RNA 처리 신호; 적절한 에피솜 복제(episomal replication)를 위한 ColE1 및 SV40 폴리오마 복제 원점(polyoma origins of replication); 내부 리보솜 결합 부위(internal ribosome binding sites, IRESes), 척추동물 다중 클로닝 부위(versatile multiple cloning site); 및 센스 및 안티센스 RNA의 *시험관 내* 전사를 위한 T7 및 SP6 RNA 프로모터. 적합한 벡터 및 전이 유전자를 함유하는 벡터를 생산하는 방법은 당해분야에 주지되어 있으며, 입수 가능하다.

[0471] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 폴리아데닐화 신호의 예시는 인간 콜라겐 I 폴리아데닐화 신호, 인간 콜라겐 II 폴리아데닐화 신호, 및 SV40 폴리아데닐화 신호를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0472] 항체들 중 임의의 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예, 발현 벡터)가 항체를 생산하기 위한 적합한 숙주 세포에 도입될 수 있다. 숙주 세포는 항체 또는 이의 임의의 폴리펩티드 사슬의 발현을 위한 적합한 조건하에서 배양될 수 있다. 이러한 항체 또는 이의 폴리펩티드 사슬은 배양된 세포에 의해 (예, 세포 또는 배양 상청액으로부터) 통상의 방법, 예를 들어, 친화도 정제를 통해 회수될 수 있다. 필요한 경우에, 항체의 폴리펩티드 사슬은 적합한 조건하에서 항체의 생산을 허용하는 적합한 기간 동안에 배양될 수 있다.

[0473] 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 항체를 제조하는 방법은 또한 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄 및 경쇄 모두를 인코딩하는 재조합 발현 벡터를 수반한다. 재조합 발현 벡터는 통상의 방법, 예를 들어, 칼슘 포스페이트-매개된 형질주입에 의해 적합한 숙주 세포 (예, dhfr- CHO 세포)에 도입될 수 있다. 양성 형질전환 숙주 세포(Positive transformant host cell)가 선택되어 항체를 형성하는 두 폴리펩티드 사슬의 발현을 허용하는 적합한 조건하에서 배양될 수 있고, 이는 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 필요한 경우에, 숙주 세포로부터 회수된 두 사슬은 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건하에서 배양될 수 있다.

[0474] 한 예시에서, 두 재조합 발현 벡터가 제공되는데, 하나는 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄를 인코딩하고, 다른 하나는 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄를 인코딩한다. 두 재조합 발현 벡터 모두는 통상의 방법, 예를 들어, 칼슘 포스페이트-매개된 형질주입에 의해 적합한 숙주 세포 (예, dhfr- CHO세포)에 도입될 수 있다. 대안적으로는, 발현 벡터 각각은 적합한 숙주 세포에 도입될 수 있다. 양성 형질전환체가 선택되어 항체의 폴리펩티드 사슬의 발현을 허용하는 적합한 조건하에서 배양될 수 있다. 두 발현 벡터가 동일한 숙주 세포에 도입되는 경우에, 숙주 세포에서 생산된 항체는 숙주 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 필요한 경우에, 폴리펩티드 사슬은 숙주 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수된 후에, 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건하에서 배양될 수 있다. 두 발현 벡터가 상이한 숙주 세포에 도입되는 경우에, 이들 각각은 대응하는 숙주 세포 또는 대응하는 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 이어서, 두 폴리펩티드 사슬은 항체의 형성을 위한 적합한 조건하에서 배양될 수 있다.

[0475] 표준 분자생물학적 기법은 재조합 발현 벡터의 제조, 숙주 세포의 형질주입, 형질주입체의 선택, 숙주 세포의 배양 및 배양 배지로부터의 항체의 회수에 이용된다. 예를 들어, 몇몇 항체는 단백질 A 또는 단백질 G 커플링된 기질을 이용한 친화도 크로마토그래피에의해 분리될 수 있다.

[0476] 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄, 경쇄, 또는 이들 모두를 인코딩하는 핵산들, 이들을 함유하는 벡터들 (예, 발현 벡터) 및 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포들 중 임의의 핵산, 벡터 및 숙주 세포는 본 개시내용의 범위내에 존재한다.

[0477] 따라서, 제조된 항-갈렉틴-9 항체가 당해분야에 공지된 방법을 이용하여 특성화됨으로써, 갈렉틴-9 생물학적 활성의 감소, 개선, 또는 중화가 검출 및/또는 측정된다. 예를 들어, ELISA-형 검정은 텍틴-1 또는 TIM-3 신호전

달의 갈렉틴-9 저해의 정성적 또는 정량적 측정에 적합할 수 있다.

[0478] 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성은 후보 항체를 덱틴-1 및 갈렉틴-9와 배양하고, 다음의 특징들 중 임의의 하나 이상의 특징을 모니터링함으로써 확인될 수 있다: (a) 덱틴-1 및 갈렉틴-9 사이에서의 결합 및 상기 결합에 의해 매개된 신호 전달(signaling transduction)의 저해; (b) 고형 종양의 임의의 측면의 예방, 개선 또는 치료; (c) 덱틴-1 활성화의 차단 또는 감소; (d) 갈렉틴-9의 합성, 생산 또는 방출의 저해 (감소). 대안적으로는, 상기 기재된 프로토콜을 이용하여 TIM-3를 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 확인하는 데 이용할 수 있다. 대안적으로는, 상기 기재된 프로토콜을 이용하여 CD206을 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 확인하는 데 이용할 수 있다.

[0479] 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 측정하기 위한 추가의 검정은 CD8+ 및 CD4+ (통상적) T-세포 활성화의 측정 [*시험관 내* 또는 *생체 내* 검정에서, 예를 들어, 염증성 사이토카인 레벨, 예를 들어, IFNgamma, TNFalpha, CD44, ICOS 그랜자임 B, 퍼포린(Perforin), IL2 (상향조절); CD26L 및 IL-10 (하향조절)을 측정함으로써]; 예를 들어, M2 내지 M1 표현형의 대식세포 리프로그래밍의 측정 (*시험관 내* 또는 *생체 내*) (예, 증가된 MHCII, 감소된 CD206, 증가된 TNF-alpha 및 iNOS);을 포함한다. 대안적으로는, ADCC의 레벨이 본원에 기재된 대로, 예를 들어, *시험관 내* 검정에서 평가될 수 있다.

[0480] **치료방법**

[0481] 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물 및 갈렉틴-9에 의해 매개된 신호전달을 억제 또는 감소시키거나 또는 갈렉틴-9 양성 세포를 제거 또는 감소시키기 위한 이의 용도를 제공한다. 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체가 본원에 기재된 방법들 중 임의의 방법에 이용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이러한 항체는 갈렉틴-9와 관련된 질병의 치료에 이용될 수 있다. 몇몇 측면에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암과 관련된 하나 이상의 증상(들)을 감소, 개선 또는 제거하는 방법을 제공한다.

[0482] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14 항체, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다.

[0483] 갈렉틴-9의 친-종양 작용(pro-tumor action)이 면역 세포와의 상호작용 (즉, TIM-3, CD44 및 41BB를 통한 림프계 세포와의 상호작용, 및 덱틴-1 및 CD206을 통한 대식세포와의 상호작용)을 통해 매개되는 것을 고려하고, 갈렉틴-9가 많은 수의 종양에서 발현된다는 것을 고려하면, 갈렉틴-9를 표적하는 것, 예를 들어, 갈렉틴-9 결합 항체를 이용하여 이의 수용체와의 상호작용을 저해하는 것은 다양한 상이한 종양 유형에 걸쳐 적용될 수 있는 치료학적 접근법을 제공한다.

[0484] 몇몇 양태에서, 암은 다음으로부터 선택된다: 부신암(adrenal cancer), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 항문암(anal cancer), 충수암(appendix cancer), 담관암(bile duct cancer), 방광암(bladder cancer), 골암(bone cancer) [예, 유잉 육종 종양(Ewing sarcoma tumor), 골육종(osteosarcoma), 악성 섬유 조

직구종(malignant fibrous histiocytoma)], 뇌암 [예, 성상세포종양(astrocytomas), 뇌간 교종(brain stem glioma), 두개인두종(craniopharyngioma), 뇌실막세포종(ependymoma)], 기관지 종양(bronchial tumor), 담관암종(cholangiocarcinoma), 담관육종(cholangiosarcoma), 중추신경계 종양(central nervous system tumor), 유방암, 캐슬만 병(Castleman disease), 자궁경부암(cervical cancer), 결장암(colon cancer), 직장암(rectal cancer), 대장암(colorectal cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 식도암(esophageal cancer), 안암(eye cancer), 담낭암(gallbladder cancer), 위장관암(gastrointestinal cancer), 위장관 카르시노이드 종양(gastrointestinal carcinoid tumor), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 비뇨생식기암(genitourinary cancer), 임신 영양막 질병(gestational trophoblastic disease), 심장암, 카포시 육종(Kaposi sarcoma), 신장암, 후두암(laryngeal cancer), 하인두암(hypopharyngeal cancer), 백혈병 [예, 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia)], 간암, 폐암 [예를 들어, 비-소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 및 소세포 폐암(small cell lung cancer, SCLC)], 림프종 [예, AIDS-관련 림프종, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 피부 T 세포 림프종(cutaneous T cell lymphoma), 호지킨 림프종(Hogkin lymphoma), 비-호지킨 림프종(Non-Hogkin lymphoma), 원발성 중추신경계 림프종(primary central nervous system lymphoma)], 악성 중피종(malignant mesothelioma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수 형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome), 비강암(nasal cavity cancer), 부비동암(paranasal sinus cancer), 췌관 선암종(pancreatic duct adenocarcinoma, PDA), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 신경모세포종(neuroblastoma), 구강암(oral cavity cancer), 구인두암(oropharyngeal cancer), 골육종(osteosarcoma), 난소암(ovarian cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 음경암(penile cancer), 뇌하수체 종양(pituitary tumor), 전립선암(prostate cancer), 망막모세포종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 간상종양(rhabdoid tumor), 침샘암(salivary gland cancer), 육종, 피부암 (예, 기저세포암종, 흑색종), 편평세포 두경부암(squamous cell head and neck cancer), 소장암, 위암, 기형종(teratoid tumor), 고환암(testicular cancer), 인후암(throat cancer), 흉선암(thymus cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 희귀 소아암(unusual childhood cancer), 상부 및 하부 위장관암(upper and lower gastrointestinal malignancy) [식도암, 위암, 및 간담도암(hepatobiliary cancer)을 포함하나, 이들에 한정되지 않음], 요도암(urethral cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁 육종(uterine sarcoma), 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 및 윌름스 종양(Wilms tumor). 몇몇 양태에서, 암은 다음으로부터 선택된다: 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 본태성 혈소판 증가증(essential thrombocythemia), 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera), 골수섬유증(myelofibrosis)과 같은 골수증식성 종양(myeloproliferative neoplasm)을 포함하는 혈액 종양(hematological malignancy) 및 담낭암(선암 또는 편평세포 암종). 몇몇 양태에서, 이와 관련된 증상(들)은 다음을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다: 빈혈(anemia), 식욕 상실, 방광 내피(bladder lining)의 과민(irritation), 출혈 및 멍(bruising) (혈소판 감소증), 미각 또는 후각의 변화, 변비(constipation), 설사, 구강 건조(dry mouth), 연하곤란(dysphagia), 부종(edema), 피로(fatigue), 머리 빠짐 [탈모 (alopecia)], 감염, 불임, 림프부종(lymphedema), 구강 궤양(mouth sores), 오심(nausea), 통증, 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 충치, 요로 감염(urinary tract infection), 및/또는 기억 및 집중의 문제(problems with memory and concentration). 방법은 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체와의 약제학적 조성물을 제조하는 단계, 및 상기 약제학적 조성물을 대상체에 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0485] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 담낭암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 담낭암의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된, 예를 들어, 본원의 표 1 또는 표2에 기재된 9.1-8m13 및/또는 9.2-17, 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 항-갈렉틴-9 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0486] 특정한 양태에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 본원에 기재된, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 9.2-17 및 9.1-8m13을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 항-갈렉틴-9 항체들 중 하나 이상을 대상체에 투여하는 것은 대상체에서 세포 증식, 종양 성장 및/또는 종양 부피를 감소시키거나, 또는 시간에 따른 전이 병소의 수를 감소시킨다. 몇몇 양태에서, 조성물을 투여하는 것은 완전 반응, 부분적 반응, 또는 안정한 질병(stable disease)을 야기한다.

[0487] 췌관 선암종 (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)은 장기 생존자(long-term survivor)가 거의 없는 파괴적인 질병(devastating disease)이다 (Yadav et al., *Gastroenterology*, 2013, 144, 1252-1261). 수반되는 염

증(concomitant inflammation) 없이, 종양발생 돌연변이(oncogenic mutation) 단독으로는 종양형성에 불충분함에 따라, 염증은 PDA 진행에서 최고(paramount)이다 (Guerra et al., *Cancer Cell,* 2007, 11, 291-302). 선천성 및 적응성 면역은 협동하여 PDA에서의 종양 진행을 촉진한다. 특히, 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME) 내 특정한 선천면역 하위 집합(subset)은 종양-증식허용 표현형(tumor-permissive phenotype)으로 향하는 적응성 면역 이펙터 세포(adaptive immune effector cell)를 교육하는(educating) 경향이 있다. M2-극성화 종양-관련 대식세포(M2-polarized tumor-associated macrophage, TAM) 및 골수계 수지상 세포(DC)를 포함하는 항원 제시 세포(Antigen presenting cell, APC) 집단은 종양-보호 Th1 세포(tumor-protective Th1 cell)를 위해 면역 억제성 Th2 세포의 생성을 유도한다 (Ochi et al., *J of Exp Med.,* 2012, 209, 1671-1687; Zhu et al., *Cancer Res.,* 2014, 74, 5057-5069). 마찬가지로, 골수-유래된 억제 세포(myeloid derived suppressor cell, MDSC)가 PDA에서 항-종양 $CD8^+$ 세포독성 T-림프구 (cytotoxic T-Lymphocyte, CTL) 반응을 무효화하고, 전이성 진행(metastatic progression)을 촉진한다는 것이 제시되었다 (Connolly et al., *J Leuk Biol.,* 2010, 87, 713-725; Pylayeva-Gupta et al., *Cancer Cell,* 2012, 21, 836-847; Bayne et al., *Cancer Cell,* 2012, 21, 822-835).

[0488] 최근, 대식세포상의 덱틴-1은 췌관 선암종 (PDA)에서 갈렉틴-9에 결합하는 것으로 나타났다 (Daley et al., 2017). 덱틴-1 신호전달의 제거 (Dectin-/- 마우스에서)는 M2형 (억제성 CD206+) 대식세포의 종양 침투의 감소를 야기했다. 추가로, 항체-기반 갈렉틴-9 중화는 덱틴-1+/+ 숙주에서 T 세포 활성화만 강화시켰는데, 이는 갈렉틴-9가 덱틴-1 신호전달에 특이적인 일차 면역-억제 효과를 발휘한다는 것을 나타낸다. 덱틴-1-갈렉틴-9 축의 간섭 (interruption) 직후, CD4+ 및 CD8+ T 세포 - 온전한 신호전달 축(intact signaling axis)을 지닌 숙주에서의 PDA 진행에 불필요함 - 는 항-종양 면역의 필수적인 매개자로 재-프로그래밍되었다(reprogrammed). 이론에 얽매이지 않고, 갈렉틴-9-덱틴-1 신호전달을 차단하는 것은 강력한 항-종양 반응의 기저를 이룰 수 있는 하나의 예시적 메커니즘 (TIM-3 및 기타 신호전달 경로에 더하여)을 예를 들어, 본원에 기재된 것과 같은 갈렉틴-9에 결합하는 항체의 투여에 의한 PDA에서의 갈렉틴-9 표적화 면역요법 접근법에 제시한다.

[0489] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 췌관 선암종 (PDA)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 췌관 선암종의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26, 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0490] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 췌관 선암종 (PDA)이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 췌관 선암종 (PDA)이다. 장암(bowel cancer), 결장암(colon cancer), 또는 직장암(rectal cancer)으로도 알려져 있는 대장암(Colorectal cancer, CRC)은 결장 및 직장에 영향을 끼치는 임의의 암이다. CRC는 종양 세포의 유전적 변형에 의해 유도되는 것으로 알려져 있고, 또한 종양-숙주 상호작용에 의해 영향을 받는다. 최근의 보고서들은 특정한 T 림프구 하위 집단의 밀도와 CRC에서의 호의적인 임상적 결과 사이의 직접적인 상관관계를 입증했는데, 이는 CRC의 종양 진행을 억제하는 것에 있어서 T-세포-매개된 면역의 주요한 역할을 뒷받침한다.

[0491] 본원의 다른 부분에서 언급된 Tim-3은 면역 조절 분자이고, 갈렉틴-9에 의한 자극 직후에 하류 연쇄반응 사건(downstream cascade event)을 촉발시킨다 (Zhu C, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity; Nature immunology. 2005; 6:1245-1252). Tim-3은 CRC 진행에서 중대한 매개자인 것으로 밝혀졌다 (Yu et al;, Tim-3 is upregulated in human colorectal carcinoma and associated with tumor progression; Mol Med Rep. 2017 Feb; 15(2): 689-695). 이 연구에서, Tim-3의 발현은 종양 크기 (P=0.007), 종양-절-전이 병기결정 (tumor-node-metastasis staging) (P<0.0001) 및 원격 전이 (distant metastasis) (P<0.0001)와 유의하게 관련 있었다. 추가적으로, 증가된 Tim-3 발현은 결장암에서의

M2 대식세포 극성화와 관련 있고, 종양 성장을 촉진한다. Tim-3 경로의 차단은 종양-지원 대식세포(tumor-supporting macrophage)의 극성화 및 결장암 성장 모두를 억제했다 (Jiang et al., Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis; Oncoimmunology, 2016 Aug 3;5(9):e1211219). 이들 발견과 대장암에서 관찰된 갈렉틴-9의 높은 발현 (Lahm et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol.2001;127:375-386)을 고려하면, 예를 들어, 갈렉틴-9에 결합하는 항체를 투여함으로써, 갈렉틴-9와 TIM-3 사이의 상호작용을 억제함으로써 갈렉틴-9/TIM-3 축을 조절하는 것은 개선된 결과를 야기할 수 있는 진료에서 이러한 암을 치료하는 신규한 접근법이다.

[0492] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 대장암(CRC)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대장암의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료 방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0493] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 대장암(CRC)이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 대장암(CRC)이다.

[0494] 흑색종은 피부암의 치명적인 형태이고, 지난 30년간 발생률이 증가해오고 있는데, 특히 청소년(young adult)에서 그러하다. 최근의 진전들은 대단히 개선된 환자 생존을 갖는 많은 면역-활성화 요법의 발달을 야기한다.

[0495] 멜라닌 세포(melanocyte)에서의 유전적 질환, 가장 빈번하게는 B-Raf 및 N-Ras에서의 돌연변이의 축적은 흑색종의 특질(hallmark)이다 (Rodríguez-Cerdeira et al., Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review; Mediators Inflamm. 2017; 2017: 3264217, 및 이 문헌 내 참고문헌들). 그러나, 흑색종 세포(melanoma cell)로의 형성이상 멜라닌 세포(dysplastic melanocyte)의 전환을 야기하기 위해, 미세환경 사이의 상호작용이 이들 변형에 필요하다. 그러면, 미세환경은 침투 및 전이를 또한 추가로 촉진한다. CTLA-4, PD-1 및 PD-L1/2 차단제(blocker)를 포함하는 새로운 치료학적 전략이 개발되어 오고 있고, 흑색종 환자에 대한 결과를 극적으로 개선시키고 있다 (Farkona et al., Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? BMC Med. 2016;14:73). 그러나, 이들 요법들은 진행성 암(advanced cancer)을 앓고 있는 환자에서 억제되는 기능성 면역계의 존재에 의존적이고, 이러한 억제된 전신 면역을 재-활성화하는 새로운 방법은 흑색종 환자에 대한 결과를 추가로 개선시킬 필요가 있다.

[0496] 전이성 흑색종을 앓고 있는 환자에서, 갈렉틴-9의 높은 혈액 레벨은 악화된 전체 생존 및 종양 성장을 지원하는 Th2 염증 상태로 향하는 편향(bias)과 상관관계에 있다. 추가로, 갈렉틴-9는 전이성 흑색종에서 M2 대식세포 집단과 공동-국소화되고(co-localized), 혈중 갈렉틴-9의 가용성 형태는 좋지 못한 생존에 부합한다 (Enninga et al., Melanoma Res. 2016 Oct;26(5):429-41). M2 대식세포와의 갈렉틴-9의 연관성은 국소적 미세환경에서의 친-종양 표현형을 야기한 M2 대식세포상의 CD206으로의 갈렉틴-9 라이게이션(ligation)으로 인한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 갈렉틴-9/덱틴-1 및 갈렉틴-9/CD206 상호작용 모두 대식세포-매개된 면역 억제성 효과를 촉진할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 이들 발견은 예를 들어, 갈렉틴-9에 결합하는 항체를 투여함으로써 갈렉틴-9/덱틴-1 및 갈렉틴-9/CD206 상호작용을 저해하는 것이 환자 - 항-CTLA-4, PD-1 및 PD-L1/2 요법에 대해서 난치성인 환자들을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아님 - 에서 개선된 전체 생존을 초래할 흑색종에 대한 치료학적 접근법에서 항-갈렉틴-9 항체를 이용하는 것에 대한 근거를 제시할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0497] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 흑색종의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-

8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료 방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0498] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 흑색종이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 흑색종이다.

[0499] 담관 암종(Cholangiocarcinoma, CCA)은 담관에서 형성된 상피암(epithelial cancer)이고, 가장 통상적인 담도 악성종양(biliary malignancy)이자, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma) 다음으로 두 번째로 가장 통상적인 간 악성종양(hepatic malignancy)이며, 담관 암종의 전체 발생률은 지난 40년간 전 세계적으로 계속해서 증가해오고 있다. CCA는 이들의 해부학적 위치(anatomic location)에 기초하여 3가지 하위 유형인 간내 담관 암종(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA), 폐문 주위 CCA(perihilar CCA, pCCA) 및 원위부 CCA(distal CCA, dCCA)로 분류된다 (예를 들어, Loeuillard et al., Animal models of cholangiocarcinoma; Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Apr 5., 및 Rizvi et al., Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies; Nat Rev Clin Oncol. 2018 Feb; 15(2): 95-111을 참고한다).

[0500] 99 외과적으로 절제된 iHCC의 후향적 면역 프로파일링 연구(restrospective immune profiling study)에서, 중앙에 위치한 종양 침투성 림프구의 TIM-3-양성 염색은 PD-1 염색보다 3배 더 큰 레벨로 관찰되었다. 전체 생존은 TIM-3 종양 침투성 림프구의 더 낮은 수와 유의하게 관련 있었다 (ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.12049). 따라서, 예를 들어, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체들 중 하나 이상과 같은 항-갈렉틴-9 항체를 투여함으로써 예를 들어, 면역요법 접근법에서 Gal-9/Tim-3 상호작용을 억제함으로써 TIM-3 활성 또는 신호전달을 감소시키는 것은 전체 생존에 대한 긍정적인 영향을 가질 수 있다.

[0501] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 담관 암종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 담관 암종의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0502] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이고, 상기 암은 담관 암종이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 담관 암종이다.

[0503] 신세포 암종(Renal Cell Carcinoma, RCC)은 비뇨생식기암(genitourinary cancer)의 가장 높은 사망률을 갖고, RCC의 발생률은 꾸준히 증가해오고 있는 반면, 결과는 여전히 좋지 못한 채로 남아있다. 약 273,000개의 신장암의 새로운 사례가 매년 전 세계적으로 진단된다. 국소 질병(localized disease)을 앓고 있는 환자의 약 3분의 1은 재발 또는 전이를 앓을 것이다. 전이가 발생해 악성종양이 전이하면, 환자의 5-년 생존은 10 % 미만이다. 투명-세포형 신세포 암종(Clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC)은 주요한 조직학적 하위 유형으로, 모든 RCC의 80-90 %를 차지한다. RCC는 면역요법 및 표적화 요법에 민감성인 반면에, 화학요법 및 방사선 요법 모두에 대해서는 매우 저항성이다.

[0504] RCC 환자에서, Gal-9는 주변의 정상적인 조직보다 암성 병변(cancerous lesion)에서 훨씬 더 높은 레벨로 발현되고, 높은 갈렉틴-9 발현을 갖는 환자는 더 큰 종양 크기 및 괴사(necrosis)로, 질병의 더 진전된 진행(more advanced progression)을 보였다 (Kawashima et al.; BJU Int. 2014;113:320-332). ccRCC 환자의 종양 조직 내 Gal-9는 종양 크기, 펄만 등급(Fuhrman grade), 괴사 및 좋지 못한 생존 및 조기 재발을 포함하는 악화된 임상적 결과와 유의한 양의 상관계를 가졌다 (Fu et al., Galectin-9 predicts postoperative recurrence and survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma;Tumour Biol. 2015 Aug;36(8):5791-9). 또한, TIM-3은 RCC에서 좋지 못한 예후와 관련 있고, TIM-3의 녹다운은 ccRCC 세포주의 증식 및 침투 능력을 억제한다 (Yuan et al., Prognostic implication of Tim-3 in clear cell renal cell carcinoma. Neoplasma. 2014;61:35-40). 따라서, Gal-9/TIM-3 축은 신세포 암종의 발달에서 중요한 역할을 할 수도 있고, 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체와 같은 TIM-3에 결합하는 Gal-9를 저해하는 면역요법 제제의 투여는 RCC에서 증가된 생존 및 더 낮은 재발을 야기할 수 있다.

[0505] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 신장암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 신장암의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 항체 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0506] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 신세포 암종(RCC)이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 신세포 암종 (RCC)이다.

[0507] 간세포 암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 원발성 간암(primary liver cancer)의 가장 통상적인 형태이다. 간세포 암종은 B형 간염 또는 C형 간염의 감염으로 인해 야기된 경화(cirrhosis)와 같은 만성 간 질병을 앓고 있는 사람에서 가장 흔히 발생한다. HCC는 주로, 만성 바이러스성 감염으로 인한 대규모의 림프구 침투와 간 경화(cirrhotic liver)를 동반한다. 많은 연구들은 종양-침투성 이펙터 CD8+ T 세포 및 T 헬퍼 17 (T helper 17, Th17) 세포가 종양의 외과적 절제 후 개선된 생존과 상관관계에 있다는 것을 입증했다. 그러나, 종양-침투성 이펙터 T 세포는 종양 성장 및 전이의 제어에 실패한다 (Pang et al., The immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma; Cancer Immunol Immunother 2009;58:877-886).

[0508] TIM-3/갈렉틴-9 상호작용은 인간 HCC에서 면역 기능이상(immune dysfunction)에 기여한다(Li, et al., Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma; Hepatology. 2012 Oct;56(4):1342-51). 높은 갈렉틴-9 발현은 골수계 APC상에서 발견되고, 높은 수의 Tim-3+ T 세포가 HBV-관련 HCC에서 발견되며, TIM-3 항체를 이용하여 Tim-3/갈렉틴-9 신호전달을 차단하는 것은 인간 HCC로부터 분리된 T 세포에서 이펙터 T-세포 기능을 회복시킨다. 따라서, 예를 들어, 항체 9.1-8mut13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및 표 2에 제시된 항-갈렉틴-9 항체와 같은 항-갈렉틴 9 항체를 예를 들어, 투여함으로써 Tim-3/갈렉틴-9 축을 표적하는 것은 HBV-관련 HCC를 앓고 있는 환자를 치료하는 신규한 면역 요법 전략을 구성한다.

[0509] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 간세포 암종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 간세포 암종의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-

16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다. 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)은 급성 백혈병의 가장 통상적인 형태로서, 나이가 들수록 증가하는 발생률을 지닌다. 알려지지 않은 병인론(etiology)이 통상적이나, AML은 또한 유전독성 제제(genotoxic agent)로의 노출의 결과로서 또는 이전의 혈액학적 질환 후에 발생할 수 있다. AML은 유전적, 후생 유전학적(epigenetic) 및 표현형적 이질성(heterogeneity)과 복합적이다 (Lowenberg and Rowe, Introduction to the review series on advances in acute myeloid leukemia (AML); Blood 2016 127:1).

[0510] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 간세포 암종(HCC)이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 간세포 암종 (HCC)이다.

[0511] 최근의 연구들은 TIM-3와 Gal-9가 AML의 확립에 관련 있는 TIM-3/Gal-9 축을 시사한다. 악성 줄기세포는 복수의 유전적 이상의 습득을 통해 우성 클론 선택 (dominant clonal selection)을 달성한다. 이들 유전적 이상은 계속해서 자가-재생하는(self-renewing) 조혈모세포(hematopoietic stem cell, HSC)에서 축적되고, 결과로서, 이들 유전적으로 손상된 전-백혈병성 HSC (preleukemic HSC)는 백혈병성 줄기세포(leukemic stem cell, LSC)로 전환된다. 이러한 과정의 일환으로, 전-백혈병성 HSC는 정상 HSC보다 많아지고, 최종적으로 조혈 전구세포(hematopoietic progenitor cell) 단계에서 자가-재생하여 골수계 LSC가 된다 (Walter et al., Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia; N. Engl. J. Med., 366 (2012), pp. 1090-1098). Kikshige 외 (Kikushige et al., A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression (Cell Stem Cell 17; 3(2015), 341-352)는 혈청 갈렉틴-9 레벨이 AML 환자에서 유의하게 상승되었고, Tim3/Gal-9 축이 LSC의 자가-증식 및 클론 우성(clonal dominancy)을 허용하도록 기능하는 자가분비 루프(autocrine loop)를 자극하는 것을 관찰했다. Gal-9-매개된 TIM-3 자극은 LSC 자가 증식 경로의 유도를 초래한다. 주목할 만한 것은, HSC 및 HPC 집단에서 TIM-3의 유의한 상향조절 및 혈청 Gal-9의 상승이 전-백혈병성 골수성 질환을 앓고 있는 환자에서 관찰되었기 때문에, 갈렉틴-9 분비의 획득은 백혈병 진행 초기 동안에 발생할 가능성이 높다. 따라서, 본원, 예를 들어 항체 9.1-8mut13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하는 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체들 중 하나 이상과 같은 예를 들어, 항-갈렉틴-9 항체의 투여를 통해서 Gal-9/TIM-3 축을 표적하는 것은 인간 골수성 악성종양에 통상적인 암 줄기세포 요법에 대한 신규한 접근법을 구성할 수 있고, 더욱이 이러한 요법은 AML에서 LSC의 근절에만 유용한 것이 아니라, 명시적인 AML로의 전-백혈병성 질환의 진행을 예방할 수 있다. 이러한 전-백혈병성 질환은 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)에서 다계통 형성이상을 동반한 난치성 혈구감소증(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD) 단계 또는 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia)을 비롯한 골수증식 종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)의 만성기(chronic phase)를 포함한다.

[0512] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 혈액 종양을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 혈액 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 급성 림프모구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 급성 림프모구성 백혈병의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병의 치료를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0513] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 급성 골수성 백혈병으로의 전-백혈병성 질환의 진행을 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 진행의 예방을 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 전-백혈병성 질환은 MDS에서의 RCMD 단계 또는 만성 골수성 백혈병을 포함하는 MPN의 만성기를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10,

G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다.

[0514] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 혈액 종양이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 혈액 종양이다.

[0515] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 AML이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하며, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이고, 상기 암은 AML이다.

[0516] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이며, 상기 암은 ALL이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이며, 상기 암은 ALL이다. 상기 기재된 방법들 중 임의의 방법에서, 치료방법은 체크포인트 분자의 저해제, 공동-자극 수용체의 활성화제 및/또는 선천면역세포 표적의 저해제를 대상체에 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 양태에서, 치료방법은 대상체에 체크포인트 분자의 저해제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 양태에서, 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3 및 A2aR로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 치료방법은 대상체에 공동-자극 수용체의 활성화제의 저해제 및/또는 선천면역세포 표적의 저해제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 양태에서, 공동-자극 수용체는 OX40, GITR, CD137, CD40, CD27, 및 ICOS로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 치료방법은 선천면역세포 표적의 저해제를 대상체에 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 양태에서, 선천면역세포 표적은 KIR, NKG2A, CD96, TLR, 및 IDO로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.1-1, G9.1-2, G9.1-3, G9.1-4, G9.1-5, G9.1-6, G9.1-7, G9.1-8, G9.1-9, G9.1-10, G9.1-11, G9.1-8m1, G9.1-8m2, G9.1-8m3, G9.1-8m4, G9.1-8m5, G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m9, G9.1-8m10, G9.1-8m11, G9.1-8m12, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-1, G9.2-2, G9.2-3, G9.2-4, G9.2-5, G9.2-6, G9.2-7, G9.2-8, G9.2-9, G9.2-10, G9.2-11, G9.2-12, G9.2-13, G9.2-14, G9.2-15, G9.2-16, G9.2-17, G9.2-17mut6, G9.2-18, G9.2-19, G9.2-20, G9.2-21, G9.2-22, G9.2-23, G9.2-24, G9.2-25, G9.2-26 및 G9.2-저 친화도 바인더 항체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 항체의 비-제한적 예시는 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13을 포함한다. 이들 치료방법들 중 임의의 방법에서, 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.2-17 및/또는 항체 9.1-8mut13이다. 몇몇 양태에서, 암은 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로부터 선택된다.

[0517] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 체크포인트 저해제 분자와 병용하여 암의 치료에 이용하기 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 예를 들어, 상기 체크포인트 저해제 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3 및 A2aR로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 체크포인트 분자와 병용된 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 체크포인트 저해제 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3 및 A2aR로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이다.

[0518] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 공동-자극 분자와 병용된 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 예를 들어, 상기 공동-자극 분자는 OX40, GITR, CD137, CD40, CD27, 및 ICOS로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 공동-자극 분자와 병용된 암의 치료를 위한 약제로서 항-갈렉틴-9 항체의 용도를 제공하고, 상기 공동-자극 분자는 OX40, GITR, CD137, CD40, CD27 및 ICOS로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 항체 9.1-8m13 및/또는 9.2-17이다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-종양 활성을, 치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서 적어도 약 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 증가시킬 수 있다 (예를 들어, 세포 증식, 종양 성장, 종양 부피 및/또는 종양 부담

(burden) 또는 부하(load)를 감소시키거나, 또는 시간에 따른 전이성 병소의 수를 감소시킴). 몇몇 양태에서, 감소는 약제학적 조성물의 투여 전 및 후에 대상체에서 세포 증식, 종양 성장 및/또는 종양 부피를 비교함으로써 측정된다. 몇몇 양태에서, 대상체에서 암을 치료 또는 개선하는 방법은 암의 하나 이상의 증상이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상 개선되는 것을 허용한다. 약제학적 조성물의 투여 전, 투여 동안, 및 투여 후에, 대상체 내 암성 세포(cancerous cell) 및/또는 바이오마커가 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 복수(peritoneal fluid) 및/또는 조직 또는 기관으로부터의 생검(biopsy)에서 측정될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 본 발명의 조성물의 투여를 포함하여, 대상체에서 종양 부피, 크기, 부하 또는 부담을 검출불가능한 크기 또는 치료 전 대상체의 종양 부피, 크기, 부하 또는 부담의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 감소시킬 수 있다. 다른 양태에서, 상기 방법은 본 발명의 조성물의 투여를 포함하여, 대상체에서 세포 증식 속도 또는 종양 성장 속도를 검출불가능한 속도 또는 치료 전 속도의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 감소시킬 수 있다. 다른 양태에서, 상기 방법은 본 발명의 조성물의 투여를 포함하여, 대상체에서 전이성 병소의 발달 또는 이의 수 또는 크기를 검출불가능한 비율로 또는 치료 전 비율의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 감소시킬 수 있다.

[0519] 몇몇 양태에서, 암의 치료, 관리, 개선 및/또는 예방에 이용될 수 있는 하나 이상의 항-갈렉틴-9 항체를 포함하는 조성물이 제공된다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용의 조성물은 둘 이상의 항-갈렉틴-9 항체를 단독으로 또는 예방 제제, 치료 제제 (예, 항암요법 또는 면역요법) 및/또는 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하고, 이의 용도가 제공된다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 항체는 CRD1에 결합한다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 항체 CRD2에 결합한다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 항체는 CRD1에 결합한다. 몇몇 양태에서, 조성물은 항체의 병용물을 포함할 수 있는데, 이들 중 일부는 CRD1에 결합하고, 이들 중 일부는 CRD2에 결합한다. 병용물의 비-제한적 예시는 9.2-17 및 9.1-8mut1을 포함하는 병용물이다. 항체는 등몰 또는 비-등몰의 양으로 병용될 수 있다.

[0520] ***약제학적 조성물***

[0521] 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체, 및 인코딩 핵산 또는 핵산 세트, 이를 포함하는 벡터 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포는 약제학적으로 허용가능한 담체 (부형제)와 혼합되어 표적 질병의 치료에 이용하기 위한 약제학적 조성물을 형성할 수 있다. "허용가능한 - "은 담체가 상기 조성물의 활성 성분과 상용성이 있으며 (바람직하게는, 활성 성분을 안정화시킬 수 있음) 치료될 대상체에 유해하지 않아야만 한다는 것을 의미한다. 버퍼를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 부형체 (담체)는 당해분야에 주지되어 있다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover를 참고한다.

[0522] 본 발명의 방법에서 이용될 약제학적 조성물은 동결 건조된 제형 또는 수성 용액의 형태인 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함할 수 있다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover). 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 이용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 버퍼; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀(resorcinol); 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알기닌 또는 리신; 글루코스, 만노오스 또는 텍스트란을 포함하는 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨과 같은 당; 소듐과 같은 염-형성 카운터-이온; 금속 복합체 (예, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예를 들어, TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG);을 포함할 수 있다. 몇몇 예시에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 당해분야에 공지된 방법, 예를 들어, Epstein, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688 (1985); Hwang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030 (1980); 및 U.S. 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호 기재된 방법에 의해 제조될 수 있는 항체 (또는 인코딩 핵산)을 함유하는 리포솜을 포함한다. 향상된 순환 시간(circulation time)을 갖는 리포솜은 U.S. 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다. 특히 유용한 리포솜은 역상 증발법(reverse phase evaporation method)에 의해 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체

화 포스파티딜에탄올아민(PEG-derivatized phosphatidylethanolamine, PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 이용하여 생성될 수 있다. 리포솜은 정의된 세공 크기(pore size)의 필터를 통해 압출되어(extrude) 목적하는 직경을 지닌 리포솜을 수득할 수 있다.

[0523] 또한, 항-갈렉틴-9 항체, 또는 인코딩 핵산(들)은 예를 들어, 코아세르베이션(coacervation) 기법에 의해 또는 계면 중합(interfacial polymerization)에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 콜로이드 약물 전달 시스템(colloidal drug delivery system) [예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로스피어(albumin microsphere), 마이크로에멀젼(microemulsion), 나노-입자 및 나노캡슐]에서 또는 마이크로에멀젼에서 각각 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐에 포획될 수 있다(entrapped). 이러한 기법은 당해분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing (2000)을 참고한다.

[0524] 다른 예시에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 서방형으로 제형화될 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예시는 항체를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반-투과성 기질을 포함하고, 상기 기질은 성형된 제품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방형 기질의 예시는 폴리에스테르, 수화겔(hydrogel) [예, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐 알코올)], 폴리락타이드(polylactide) (U.S. 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 7 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 난분해성 에틸렌-비닐 아세테이트(non-degradable ethylene-vinyl acetate), LUPRON DEPOT™ [젖산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate)로 구성된 주사가능한 마이크로스피어]과 같은 분해성 젖산-글리콜산 공중합체(degradable lactic acid-glycolic acid copolymer), 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트, 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.

[0525] *생체 내* 투여에 이용될 약제학적 조성물은 멸균되어야 한다. 이는 예를 들어, 멸균 필터막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다. 치료학적 항체 조성물을 대체로 멸균 접근 포트(sterile access port), 예를 들어, 정맥내 용액 백(intravenous solution bag)을 갖는 용기 또는 피하 주사 바늘(hypodermic injection needle)에 의해 관통가능한(pierceable) 스토퍼(stopper)를 갖는 바이알에 넣는다.

[0526] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 단위 제형, 예를 들어, 경구, 비경구 또는 직장 투여용 또는 흡입 또는 통기(insufflation)에 의한 투여용 정제, 알약, 캡슐, 파우더, 과립, 용액 또는 현탁액, 또는 좌제일 수 있다.

[0527] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하는 경우에, 주요한 활성 성분은 약제학적 담체, 예를 들어, 통상적인 제제화 성분(tableting ingredient), 예를 들어, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 솔비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 검(gum), 및 기타 약제학적 희석제, 예를 들어, 물과 혼합되어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 제형화-전 조성물(preformulation composition)을 형성할 수 있다. 이들 제형화-전 조성물을 균질한 것으로 나타내는 경우에, 이는 조성물이 동일하게 유효한 단위 제형, 예를 들어, 정제, 알약 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록, 활성 성분이 조성물 전체에 균일하게 분산되는 것을 의미한다. 그러면, 상기 고체 제형화-전 조성물은 0.1 내지 약 500 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 제형으로 세분된다. 신규한 조성물의 정제 또는 알약은 코팅되거나 또는 다르게는 배합되어(compounded) 연장된 작용의 이점을 제공하는 제형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 성분(inner dosage component) 및 외부 투여 성분(outer dosage component)을 포함할 수 있는데, 후자는 전자위의 외피(envelope)의 형태로 존재한다. 두 성분은 위(stomach)에서의 분해에 저항하도록 작용하고 내부 성분이 십이지장(duodenum)으로 온전히 통과하도록 허용하거나 또는 방출이 지연되도록 허용하는 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅에 이용될 수 있는데, 이러한 물질은 다수의 폴리머산(polymeric acid) 및 셸락(shellac), 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 폴리머산의 혼합물을 포함한다. 적합한 표면-활성 제제는 특히, 폴리옥시에틸렌소르비탄 (예, Tween™ 20, 40, 60, 80 또는 85) 및 기타 소르비탄 (예, Span™ 20, 40, 60, 80 또는 85)과 같은 비-이온성 제제를 포함한다. 표면-활성 제제와의 조성물은 0.05 내지 5%의 표면-활성 제제를 용이하게 포함할 것이고, 0.1 내지 2.5%일 수 있다. 필요한 경우에, 다른 성분, 예를 들어, 만니톨 또는 기타 약제학적으로 허용가능한 비히클이 추가될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0528] 적합한 에멀젼은 시판중인 지방 에멀젼, 예를 들어, 인트라리피드(Intralipid)™, 리포신(Liposyn)™, 인포누트롤(Infonutrol)™, 리포푼딘(Lipofundin)™ 및 리피피산(Lipiphysan)™을 이용하여 제조될 수 있다. 활성 성분은 전-혼합 에멀젼 조성물(pre-mixed emulsion composition) 중에 용해될 수 있거나, 또는 대안적으로는 이는 오일(예, 대두유, 홍화씨유, 면실유, 참기름, 옥수수유 또는 아몬드유) 및 인지질 (예, 달걀 인지질, 대두 인지질

또는 대두 레시틴)과 물을 혼합할 때 형성된 에멀젼 중에 용해될 수 있다. 다른 성분, 예를 들어, 글리세롤 또는 글루코스가 추가되어 에멀젼의 긴장성(tonicity)을 조정할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 적합한 에멀젼은 통상적으로 20% 이하의 오일, 예를 들어, 5 내지 20%를 함유할 것이다. 지방 에멀젼은 0.1 내지 1.0 .im, 특히 0.1 내지 0.5 .im의 지방 액적들(fat droplets)을 포함할 수 있고, 5.5 내지 8.0 범위의 pH를 가진다.

[0529] 에멀젼 조성물은 항체를 인트라리피드™ 또는 이의 성분 (대두유, 달걀 인지질, 글리세롤 및 물)과 혼합시킴으로써 제조된 것일 수 있다.

[0530] 흡입 또는 통기용 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 파우더를 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 제시된 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 양태에서, 조성물은 국소 또는 전신적 효과를 위한 경구 또는 비 호흡(nasal respiratory) 경로에 의해 투여된다.

[0531] 바람직하게 멸균한 약제학적으로 서용가능한 용매 중 조성물은 가스를 이용하여 분무될 수 있다(nebulized). 분무된 용액은 분무화 장치로부터 직접적으로 호흡될 수 있거나, 또는 분무화 장치가 페이스 마스크, 텐트 또는 간헐적인 양압 호흡기(intermittent positive pressure breathing machine)에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 파우더 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0532] ***치료학적 적용***

[0533] 본 개시내용은 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포를 제거하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포를 갖는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 개시내용은 대상체에서 갈렉틴-9-매개된 세포 신호전달을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 억제를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0534] 본원에 개시된 방법을 실시하기 위해, 본원에 기재된 약제학적 조성물의 유효량이, 전신 또는 국소적으로 적합한 경로를 통한 치료를 필요로 하는 대상체 (예, 인간)에 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 정맥 내 투여, 예를 들어, 볼루스(bolus) 또는 일정 기간 동안의 연속 주입(continuous infusion)에 의해, 근육 내, 복강 내, 뇌척수 내(intracerebrospinal), 피하, 동맥 내, 관절 내(intra-articular), 윤활막 내(intrasynovial), 수막강 내(intrathecal), 종양 내, 경구, 흡입 또는 국소적 경로에 의해 투여된다. 제트 분무기(jet nebulizer) 및 초음파 분무기를 비롯한, 액체 제형을 위한 시판중인 분무기가 투여에 유용하다. 액체 제형이 직접적으로 분무될 수 있거나, 또는 동결 건조된 파우더가 복원(reconstitution) 후 분무될 수 있다. 대안적으로는, 본원에 기재된 항체는 플루오로카본 제형화(fluorocarbon formulation) 및 정량식 흡입기(metered dose inhaler)를 이용하여 에어로졸화될 수 있거나, 또는 동결건조 및 밀링된(milled) 파우더로서 흡입될 수 있다.

[0535] 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간일 수 있다. 포유동물은 가축, 스포츠 동물, 반려동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 래트를 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 치료를 필요로 하는 인간 대상체는 표적 질병/질환, 예를 들어, 고형 종양, 혈액 종양, 자가면역 질환 (예, 알러지 질환), 미생물 질환(microbial disease) 및 섬유화 질환(fibrotic condition)을 앓고 있는, 앓을 위험에 처한, 또는 앓는 것으로 의심되는 인간 환자일 수 있다.

[0536] 고형 종양 암(solid tumor cancer)의 예시는 췌관 선암종(PDA), 대장암 (CRC), 흑색종, 담관 암종, 유방암, 폐암 [예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 및 소세포 폐암(SCLC)], 상부 및 하부 위장관암 (식도암, 위암 및 간담도암을 포함하나, 이들에 한정되지 않음), 편평세포 두경부암, 비뇨생식기암, 난소암 및 육종을 포함한다. 혈액 종양은 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 골수증식성 종양, 예를 들어, 본태성 혈소판 증가증, 진성 적혈구 증가증 및 골수섬유증을 포함한다. 고형 종양 또는 혈액 종양을 앓는 대상체는 통상적인 의학적 진찰, 예를 들어, 실험실 테스트, 기관 기능 테스트, CT 스캔 또는 초음파에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 항-암요법, 예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 면역 요법 또는 수술을 겪었거나 또는 받고 있는 인간 암 환자일 수 있다.

[0537] 자가면역 질환의 예시는 류마티스 질환(rheumatoid condition), 대사성 또는 내분비 질환, 및 호흡 및 알러지 질환을 포함한다. 자가면역 질환을 앓는 대상체는 통상적인 의학적 진찰, 그 중에서도 예를 들어, 실험실

검사, 예를 들어, 항-핵 항체(anti-nuclear antibody), 항-미토콘드리아 자가항체(anti-mitochondrial autoantibody), 항-호중구 세포질 항체 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody), 항-인지질 항체(anti-phospholipid antibody), 항-시트룰린화 펩티드(anti-citrullinated peptide, anti-CPP), 항-류마티스 인자(anti-rheumatoid factor), 면역 글로불린 A, C-반응성 단백질 테스트(C-reactive protein test), 보체 테스트(complement test), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 테스트, 혈액 응고 프로파일(blood clotting profile), 및 단백질 전기영동/면역고정 전기영동으로 확인될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 자가면역 질환 치료, 예를 들어, 면역 억제성 조정(immunosuppressive mediation), 호르몬 대체 요법, 수혈, 항-염증성 약제, 및/또는 진통제를 겪었거나 받고 있는 자가면역 질환을 앓고 있는 인간 대상체일 수 있다.

[0538] 미생물 질환은 박테리아, 진균, 원생동물 및 바이러스를 비롯한 다양한 병원체에 의해 야기될 수 있다. 예시적인 감염성 박테리아는 다음을 포함한다: *스트렙토코커스 피오게네스(Streptococcus pyogenes), 스트렙토코커스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae), 나이세리아 고노레아(Neisseria gonorrheae), 나이세리아 메닌지티디스(Neisseria meningitidis), 코리네박테리움 디프테리아(Corynebacterium diphtheriae), 클로스트리듐 보눌리늄(Clostridium botulinum), 클로스트리듐 퍼프린젠스(Clostridium perfringens), 클로스트리듐 테타니(Clostridium tetani), 헤모필루스 인플루엔자(Hemophilus influenzae), 클렙시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae), 클렙시엘라 오재나스(Klebsiella ozaenas), 클렙시엘라 리노스클레로모티스(Klebsiella rhinoscleromotis), 스테파이로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 비브리오 콜레라(Vibrio colerae), 에스체리치아 콜라이(Escherichia coli), 슈도모나스 애루기노사(Pseudomonas aeruginosa), 캄필로박터 (비브리오) 페투스[Campylobacter (Vibrio) fetus], 아에로모나스 하이드로필리아(Aeromonas hydrophila), 바실러스 애리우스(Bacillus aereus), 에드와드시엘라 타르다(Edwardsiella tarda), 여시니아 엔데로콜리티카(Yersinia enterocolitica), 여시니아 페스티스(Yersinia pestis), 여시니아 슈도튜버큘로시스(Yersinia pseudotuberculosis), 시겔라 디센테리아(Shigella dysenteriae), 시겔라 플렉스네리(Shigella flexneri), 시겔라 손네이(Shigella sonnei), 살모넬라 티피뮤리움(Salmonella typhimurium), 트레포네마 팔리듐(Treponema pallidum), 트레포네마 페르테뉴(Treponema pertenue), 트레포네마 카라테네움(Treponema carateneum), 보렐리아 빈센티(Borrelia vincentii), 보렐리아 부르그도페리(Borrelia burgdorferi), 렙토스피라 익테로헤모라지아(Leptospira icterohemorrhagiae), 마이코박테리움 튜버큘로시스(Mycobacterium tuberculosis), 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii), 프란시셀라 툴라렌시스(Francisella tularensis), 브루셀라 아보르투스(Brucella abortus), 브루셀라 수이스(Brucella suis), 브루셀라 멜리텐시스(Brucella melitensis), 마이코플라즈마 spp.(Mycoplasma spp.), 리케치아 프로바제키(Rickettsia prowazeki), 리케치아 쓰쓰가무시(Rickettsia tsutsugumushi),* 및 *클라미디아* spp. (*Chlamydia spp.*). 병적 진균의 예시는 다음을 포함한다: *콕시디오이데스 이미티스(Coccidioides immitis), 아스페르길루스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 블라스토마이세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 크립토코커스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans),* 및 *히스토플라즈마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum).* 병적 원생동물은 다음을 포함한다: *엔토모에바 히스톨리티카(Entomoeba histolytica), 톡소플라즈마 곤디(Toxoplasma gondii), 트리코모나스 테나스(Trichomonas tenas), 트리코모나스 호미니스(Trichomonas hominis), 트리코모나스 바지날리스(Trichomonas vaginalis), 트리오아노소마 감비엔스(Tryoanosoma gambiense), 트리파노소마 로데시엔스(Trypanosoma rhodesiense), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 리슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 리슈마니아 트로피카(Leishmania tropica), 리슈마니아 브라질리엔시스(Leishmania braziliensis), 뉴모시스티스 뉴모니아(Pneumocystis pneumonia), 플라스모듐 비박스(Plasmodium vivax), 플라스모듐 팔시파룸(Plasmodium falciparum),* 및 *플라스모듐 말라리아(Plasmodium malaria).* 연충류(helminiths)의 예시는 다음을 포함한다: *엔테로비우스 버미큘라리스(Enterobius vermicularis), 트리쿠리스 트리쿠리아(Trichuris trichiura), 아스카리스 룸브리코이데스(Ascaris lumbricoides), 트리키넬라 스피랄리스(Trichinella spiralis), 스트롱길로이데스 스테르코랄리스(Strongyloides stercoralis), 쉬스토소마 자포니쿰(Schistosoma japonicum), 쉬스토소마 만소니(Schistosoma mansoni), 쉬스토소마 헤마토비움(Schistosoma haematobium),* 및 구충(hookworms). 바이러스 감염성 질병은 다음에 의해 야기된 질병을 포함한다: 아데노바이러스, 라싸열 바이러스(Lassa fever virus) [아레나바이러스(Arenavirus)], 아스트로바이러스(Astrovirus), 한타바이러스(Hantavirus), 리프트 계곡열 바이러스(Rift Valley Fever virus) [플레보바이러스(Phlebovirus)], 칼리시바이러스(Calicivirus), 에볼라 바이러스, 마버그 바이러스(Marburg Virus), 일본뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus), 뎅기 바이러스(Dengue virus), 황열 바이러스(Yellow fever virus), C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus), G형 간염 바이러스(Hepatitis G virus), B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus), D형 간

염 바이러스(Hepatitis D virus), 제1형 단순 헤르페스 바이러스(Herpes simplex virus 1), 제2형 단순 헤르페스 바이러스(Herpes simplex virus 2), 거대세포 바이러스(Cytomegalovirus), 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus), 수두 대상포진 바이러스(Varicella Zoster Virus), 제7형 인간 헤르페스 바이러스(Human Herpesvirus 7), 제8형 인간 헤르페스 바이러스(Human Herpesvirus 8), 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스(Parainfluenza virus), 풍진 바이러스(Rubella virus), 유행성 이하선염 바이러스(Mumps virus), 모빌리바이러스(Morbillivirus), 홍역 바이러스(Measles virus), 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory Syncytial virus), 유두종 바이러스(Papillomavirus), JC 바이러스 [폴리오마바이러스(Polyomavirus)], BK 바이러스 (폴리오마바이러스), 파보바이러스(Parvovirus), 콕사키 바이러스(Coxsackie virus) (A 및 B), A형 간염 바이러스, 폴리오바이러스, 리노바이러스(Rhinovirus), 레오바이러스(Reovirus), 광견병 바이러스(Rabies Virus) [리사바이러스(Lyssavirus)], 제1형 및 제2형 인간 면역결핍 바이러스 (Human Immunodeficiency virus), 및 인간 T-세포 백혈병 바이러스. 미생물 질환을 가진 대상체는 통상적인 의학적 진찰, 예를 들어, 실험실 테스트에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, 현미경 (*예*, 그람-양성 및/또는 그람-음성 염색), 샘플 배양, 생화학적 테스트 (*예*, 대사 및/또는 효소 산물, 예를 들어, 발효 산물, 산, 알코올 또는 가스에 대한 테스트), 및 분자 진단학 (*예*, PCR)이 이용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 항-미생물 요법, 예를 들어, 면역 요법을 겪었거나 또는 받고 있는 인간 감염성 질병 환자일 수 있다.

[0539] 섬유화 질환의 예시는 다음을 포함한다: 폐 섬유증(pulmonary fibrosis) [*예*, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)], 경화, 담도 폐쇄증(biliary atresia), 심방 섬유증(atrial fibrosis), 심내막심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 교세포 반흔(glial scar), 오십견(arthrofibrosis), 크론병, 뒤피트랑 구축(Dupuytren's contracture), 켈로이드(keloid), 종격 섬유증(mediastinal fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 신원성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 진행성 거대 섬유증(progressive massive fibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis) 및 피부 경화증(scleroderma)/전신성 경화증(systemic sclerosis). 섬유화 질환을 앓는 대상체는 통상적인 의학적 진찰, 예를 들어, 실험실 테스트, CT 스캔, X-선, 심초음파상(echocardiogram) 또는 초음파에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 항-섬유화 요법, 예를 들어, 약제, 물리 치료, 산소 요법, 또는 수술을 겪었거나 또는 받고 있는 인간 섬유증 환자일 수 있다.

[0540] 이러한 표적 질병/질환들 중 임의의 질병/질환을 앓는 것으로 의심되는 대상체는 질병/질환의 하나 이상의 증상을 나타낼 수도 있다. 질병/질환의 위험에 처한 대상체는 그 질병/질환에 대한 위험 요인들 중 하나 이상을 갖는 대상체일 수 있다.

[0541] 본 명세서에 기재된 "유효량"은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 활성 제제와 병용되어, 대상체에 치료학적 효과를 부여하는 데 필요한 각 활성 제제의 양을 의미한다. 몇몇 양태에서, 치료학적 효과는 감소된 갈렉틴-9 활성 및/또는 양/발현, 감소된 텍틴-1 신호전달, 감소된 TIM-3 신호전달, 감소된 CD206 신호전달, 또는 종양 미세환경에서 증가된 항-종양 면역 반응이다. 증가된 항-종양 반응의 비-제한적인 예시는 이펙터 T 세포의 증가된 활성화 레벨, 또는 M2로부터 M1 표현형으로의 TAM의 전환(switching), 및 증가된 ADCC 반응을 포함한다. 항체의 양이 치료학적 효과를 달성했는지 여부의 결정은 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 유효량은 통상의 기술자가 인식하는 대로, 치료받고 있는 특정한 질환, 질환의 중증도, 나이, 신체적 상황, 크기, 성별 및 체중을 비롯한 개별적인 환자 파라미터, 치료의 지속, 병행 요법(concurrent therapy)의 성질 (존재하는 경우에), 투여의 특정한 경로 및 보건 종사자(health practitioner)의 지식과 전문 기술 내에 존재하는 유사 요인들에 따라 변한다. 이들 요인들은 통상의 기술자에게 주지되어 있으며, 단지 통상적일 뿐인 실험으로 다뤄질 수 있다. 개별적인 성분들 또는 이들의 병용물의 최대 용량, 즉, 건전한 의학적 판단(sound medical judgment)에 따른 가장 높은 안전한 용량이 이용되는 것은 대체로 바람직하다.

[0542] 반감기와 같은 경험적 고려(Empirical consideration)는 대체로 투여량의 결정에 기여할 것이다. 예를 들어, 인간 면역계와 화합할 수 있는 항체, 예를 들어, 인간화 항체 또는 완전 인간 항체는 항체의 반감기를 연장하는 데 이용될 수 있고, 항체를 숙주의 면역계에 의한 공격으로부터 예방하는 데 이용될 수 있다. 투여의 빈도는 요법의 과정에 따라 결정 및 조정될 수 있고, 필수적인 것은 아니나 대체로 표적 질병/질환의 치료 및/또는 억제 및/또는 개선 및/또는 지연에 기초한다. 대안적으로는, 항체의 지속적인 서방형 제형(sustained continuous release formulation)이 적절할 수 있다. 서방을 달성하기 위한 다양한 제형 및 장치는 당해분야에 공지되어 있다.

[0543] 한 예시에서, 본원에 기재된 항체에 대한 투여량은 1회 이상의 항체의 투여(들)를 받은 개체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개체는 길항제의 증분 투여량(incremental dosage)을 받는다. 길항제의 효능을 평가하기 위해,

질병/질환의 지표(indicator)가 따를 수 있다.

[0544] 대체로, 예를 들어, 항체 9.2-17 및 항체 9.1-8mut1과 같은 본원의 표 1 또는 표 2에 기재된 것과 같은 본원에 기재된 항체들 중 임의의 항체를 투여하는 경우, 초기 후보 투여량은 약 2 mg/kg일 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 통상적인 일일 투여량은 상기 기재된 요인들에 따라, 0.1 μg/kg 내지 3 μg/kg 내지 30 μg/kg 내지 300 μg/kg 내지 3 mg/kg, 내지 30 mg/kg 내지 100 mg/kg 이상 중 대략적인 임의의 투여량의 범위에 이를 수도 있다. 수 일 이상 동안의 반복된 투여의 경우, 질환에 따라서, 증상의 목적하는 억제가 발생할 때까지 또는 충분한 치료학적 레벨이 달성되어 표적 질병 또는 질환, 또는 이의 증상이 개선될 때까지 치료가 지속된다. 예시적 투약 요법은 약 2 mg/kg의 초기 용량을 투여한 후에, 약 1 mg/kg의 주간 유지 용량(weekly maintenance dose)의 항체를 투여하거나, 또는 약 1 mg/kg의 유지 용량을 격주로 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 종사자가 달성되기를 바라는 약동학적 붕괴(pharmacokinetic decay)의 패턴에 따라, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 예를 들어, 주 당 1-4회의 투약이 고려된다. 몇몇 양태에서, 약 3 μg/mg 내지 약 2 mg/kg (예를 들어, 약 3 μg/mg, 약 10 μg/mg, 약 30 μg/mg, 약 100 μg/mg, 약 300 μg/mg, 약 1 mg/kg, 및 약 2 mg/kg)에 이르는 투약이 이용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 투약 빈도는 매주, 2주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 또는 10주마다 1회; 또는 매월, 2개월마다, 또는 3개월마다 또는 그 이상마다 1회이다. 이러한 요법의 진행은 통상적인 기법 및 검정에 의해 용이하게 모니터링된다. 투약 요법 (이용된 항체를 포함함)은 시간에 따라 변할 수 있다.

[0545] 몇몇 양태에서, 정상 체중의 성인 환자의 경우에, 약 0.3 내지 5.00 mg/kg에 이르는 용량이 투여될 수 있다. 몇몇 예시에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 투여량은 10 mg/kg일 수 있다. 특정한 투여 요법, 즉, 용량, 시간(timing) 및 반복(repetition)은 특정한 개체 및 개체의 병력, 및 개별적인 제제의 특성 (예를 들어, 제제의 반감기 및 당해분야에 주지된 기타 고려사항)에 의존할 것이다.

[0546] 본 개시내용의 목적을 위해, 본원에 기재된 항체의 적절한 투여량은 사용된 특정한 항체, 항체들, 및/또는 비-항체 펩티드 (또는 이의 조성물), 질병/질환의 유형 및 중증도, 항체가 예방적 또는 치료학적 목적을 위해 투여되었는지 여부, 이전의 요법, 환자의 병력 및 길항제에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 의존할 것이다. 통상적으로는, 임상의(clinician)는 투여량이 목적하는 결과의 달성에 도달할 때까지 항체를 투여할 것이다. 몇몇 양태에서, 목적하는 결과는 종양 미세환경에서 항-종양 면역 반응의 증가이다. 투여량이 목적하는 결과를 야기하는지 여부를 결정하는 방법은 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 하나 이상의 항체의 투여는 예를 들어, 수용자의 생리학적 조건, 투여의 목적이 치료학적인지 예방적인지 여부, 및 통상의 종사자에게 공지된 기타 요인들에 따라 지속적이거나 간헐적일 수 있다. 항체의 투여는 미리 선택된 기간 동안에 필수적으로 지속적일 수 있거나, 또는 예를 들어, 표적 질병 또는 질환의 발달 전, 발단 동안에, 또는 발달 후 일련의 간격을 둔 용량일 수 있다.

[0547] 본 명세서에 기재된 용어 "치료하는 것"은 질환, 질병의 증상, 또는 질병 또는 질환으로 향하는 소인을 회복하거나, 치유하거나, 경감하거나, 완화하거나, 변경하거나, 교정하거나, 개선하거나, 증진하거나 또는 이들에 영향을 미치기 위한 목적을 지닌, 표적 질병 또는 질환, 질병/질환의 증상, 또는 질병/질환으로 향하는 소인(predisposition)을 갖는 대상체로의 하나 이상의 활성 제제를 포함하는 조성물의 도포(application) 또는 투여를 의미한다.

[0548] 표적 질병/질환을 개선하는 것은 질병의 발달 또는 진행을 지연시키는 것, 또는 질병 중증도를 감소시키는 것 또는 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 질병을 개선하는 것 또는 생존을 연장시키는 것은 치유력이 있는 결과(curative result)를 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 본 명세서에 기재된 표적 질병 또는 질환의 발달을 "지연시키는 것"은 질병의 진행을 연기하는 것, 방해하는 것, 느리게 하는 것, 지체시키는 것, 안정화하는 것 및/또는 늦추는 것을 의미한다. 이러한 지연은 병력 및/또는 치료되고 있는 개체에 따라서 시간의 길이를 다르게 할 수 있다. 질병의 발달을 "지연" 또는 개선하는 방법 또는 질병의 개시를 지연시키는 방법은, 상기 방법을 이용하지 않는 것에 비교하는 경우에, 주어진 기간 내 질병의 하나 이상의 증상을 발달시킬 확률을 감소시키고/시키거나 주어진 기간 내 증상의 정도를 감소시키는 방법이다. 통상적으로, 이러한 비교는 통계학적으로 유의한 결과를 획득하기에 충분한 수의 대상체를 이용하는 임상적 연구에 기초한다.

[0549] 질병의 "발달" 또는 진행"은 질병의 초기 징후(manifestation) 및/또는 뒤이은(ensuing) 진행을 의미한다. 질병의 발달은 당해분야에 주지된 표준 임상 기법을 이용하여 검출 가능할 수 있고 평가될 수 있다. 그러나, 발달은 검출 불가능할 수 있는 진행을 또한 의미한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 발달 또는 진행은 증상의 생물학적 과정을 의미한다. "발달"은 발생, 재발 및 개시를 포함한다. 본 명세서에 기재된 표적 질병 또는 질환

의 "개시" 또는 "발생"은 초기 개시 및/또는 재발을 포함한다.

[0550] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 면역 억제성 면역 세포에서 갈렉틴-9 (및/또는 덱틴-1 또는 TIM-3 또는 CD206)의 활성을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 억제하는 데 충분한 양으로 투여된다. 다른 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 종양 내 면역 억제성 면역 세포에서 갈렉틴-9 (및/또는 덱틴-1 또는 TIM-3 또는 CD206)의 활성 레벨을 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 감소시키는 데 효과적인 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, TAM에서 M1-유사 프로그래밍(M1-like programming)을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0551] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 표적 세포에서 ADCC를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 표적 세포에서 ADCC를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0552] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 표적 세포에서 CDC를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 표적 세포에서 CDC를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0553] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 세포 내 표적 세포에서 ADCP를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양 내 표적 세포에서 ADCP를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0554] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 T 세포 활성화를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 T 세포 활성화를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0555] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ T 세포 활성화를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ T 세포 활성화를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0556] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ T 세포의 CD44 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ T 세포의 CD44 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0557] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 TNFalpha 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 TNFalpha 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0558] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ T 세포 활성화를 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ T 세포 활성화를 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 촉진하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0559] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ T 세포의 CD44 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 CD44 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0560] 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 TNFalpha 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 TNFalpha 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0561] 이들 양태들 중 임의의 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 제한되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 암을 앓고 있는 대상체에 투여되고, 상기 암은 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로부터 선택된다.

[0562] 본 발명의 발명자들은 약 40,000개의 개별적인 샘플을 활용하는 29개의 상이한 유형의 고형 종양으로부터의 암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas, TCGA) RNA 시퀀싱 데이터를 이용해 분석을 수행하여, 특정한 종양 유형에서의 T 세포 침투와 PD1, PD-L1, IFNgamma 및 TNF alpha 발현 레벨 사이의 상관관계를 분석했다. 종양 유형을 주어진 유전자에 대한 중앙값 표현(median expression)에 의해 순위를 부여했다(ranking). 4개의 TCR 성분 (CD3d, CD3e, CD3g, CD3z) 및 T 세포 특이적 이펙터 단백질 키나아제인 ZAP70에 대한 유전자 발현을 주어진 종양 유형과 관련된 T 세포의 상대적 레벨을 입증하는 데 이용했다. 또한, 홀마크(hallmark) Th1 사이토카인인 인터페론-gamma (interferon-gamma, IFNg) 및 종양 괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)의 발현을 제어하는 Th1 세포-특이적 전사 인자인 TBX21을 평가했다.

[0563] 분석에 따르면, 개별적인 종양 유형과의 T 세포 연관 레벨 [T 세포 침투에 대한 대리자(surrogate)]은 IFNg 발현의 순위에 대체로 비례하나, 췌장암(PDA)의 예외가 존재한다. PDA에서, IFNg 전사의 레벨은 유의하게 억제되는데, 이는 PDA의 면역 억제성 환경이 특히 강인하다는 것을 시사하는 다른 고형 종양에서 관찰된 것을 제안한다. 이 데이터 세트에서, TNF의 발현은 대체로, T 세포 침투의 정도와 상관관계에 있지 않았다. 중요한 것은, 대부분의 조건하에서 TNF는 활성화된 대식세포에 의해 생산되며, Th1 T 세포, NK 세포, 호중구, 비만 세포 및 호산구에 의한 기여는 더 적다는 것이다.

[0564] 이론에 얽매이지 않고, IFNgamma의 증가하는 레벨은 면역 억제성 환경과의 싸움(combat), 및 골수 및 림프 반응 - 특히 PDA에서의 반응 - 의 재-활성화에 특히 유용할 수 있다. 따라서, 한 양태에서, 암에서 IFNgamma의 레벨을 증가시키는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 예를 들어, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 투여하는 단계를 포함하는데, 투여 전에 상기 암에서 IFNgamma의 레벨은 낮으며, 이는 예를 들어, T 세포 마커의 발현 레벨에 상대적으로 평가된다. 몇몇 양태에서, 상기 암은 PDA이다.

[0565] 따라서, 몇몇 양태에서, 암에서 IFNgamma의 레벨을 증가시키는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 예를 들어, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 암은 PDA이다. 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 이펙터 T 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 이펙터 T 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 IFNgamma 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0566] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD4+ 세포의 IFNgamma 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0567] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 치료를 필요로 하는 대상체에, 종양에서 CD8+ 세포의 IFNgamma 발현을 *생체 내에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) (치료 전 또는 대조군 대상체에서의 레벨에 비해서) 유도하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0568] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 종양 샘플 내 면역 세포 집단이 *시험관 내에서* 또는 *생체 외에서* 분석된다. 따라서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 종양에서 이펙터 T 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 *시험관 내에서* 또는 *생체 외에서* 제공된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 종양에서 이펙터 T 세포의 IFNgamma 발현을 유도하는 데 충분한 양으로 *시험관 내에서* 또는 *생체 외에서* 제공된다. 몇몇 양태에서, 본원에, 예를 들어, 9.2-17 및 9.1-8mut13을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체가 종양에서 CD4+ 세포의 IFNgamma 발현을 *시험관 내* 또는 *생체 외에서* 적어도 20% (*예*, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 유도한다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 항체들 중 하나 이상의 투여는 종양 크기의 감소, 종양 성장의 감소, 종양의 제거, 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소, 완전 반응, 부분적 반응 또는 안정한 질병을 야기한다. 의약분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법이 치료될 질병의 유형 또는 질병의 부위에 따라, 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 데 이용될 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 다른 통상적인 경로, 예를 들어, 경구로, 비-경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질내로 투여되거나 또는 이식된 리저버(reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에 기재된 용어 "비-경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 육활막내, 흉골내(intrasternal), 수막강내, 병소내(intralesional), 종양내 및 두개내(intracranial) 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 또한, 이는 예를 들어, 1-, 3-, 또는 6-개월의 데포 주사 가능한 또는 생분해가능한 물질 및 방법을 이용하여 주사 가능한 데포 경로(depot route)의 투여를 통해 대상체에 투여될 수 있다. 몇몇 예시에서, 약제학적 조성물은 안구내로(intraocularly) 또는 유리체내로(intravitreally) 투여된다.

[0569] 주사 가능한 조성물은 식물성 오일, 디메틸악타마이드(dimethylactamide), 디메티포름아미드

(dimethyformamide), 에틸 락테이트, 에틸 카보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올 및 폴리올 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)과 같은 다양한 담체를 함유할 수 있다. 정맥내 주사의 경우에, 수-가용성 항체가 점적법(drip method)에 의해 투여될 수 있고, 이에 의해 항체 및 생리학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제학적 제형이 주입된다. 생리학적으로 허용가능한 부형제는, 예를 들어, 5% 덱스트로스, 0.9% 염수, 링거액 또는 기타 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제제, 예를 들어, 항체의 적합한 가용성염 형태의 멸균 제형이 주사용 수(Water-for-Injection), 0.9% 염수, 또는 5% 글루코스 용액과 같은 약제학적 부형제 중에 용해 및 투여될 수 있다.

[0570] 한 양태에서, 항체는 부위-특이적 또는 표적화된 국소 전달(targeted local delivery) 기법을 통해 투여된다. 부위-특이적 또는 표적화된 국소 전달 기법의 예시는 항체의 다양한 이식가능한 데포 공급원(implantable depot source) 또는 주입 카테터(infusion catheter), 유치 카테터(indwelling catheter), 또는 바늘 카테터(needle catheter)와 같은 국소적 전달 카테터(local delivery catheter), 합성 그라프트(synthetic graft), 외막 랩(adventitial wrap), 션트(shunt) 및 스텐트(stent) 또는 기타 이식가능한 장치, 부위-특이적 담체, 직접 주사 또는 직접 도포를 포함한다. 예를 들어, PCT 공보 WO 제00/53211호 및 U.S. 특허 제5,981,568호를 참고한다.

[0571] 또한, 안티센스 폴리뉴클레오티드, 발현 벡터, 또는 하위게놈 폴리뉴클레오티드(subgenomic polynucleotide)를 함유하는 치료학적 조성물의 표적화된 전달이 이용될 수 있다. 수용체-매개된 DNA 전달 기법은 예를 들어, Findeis et al., *Trends Biotechnol.* (1993) 11:202; Chiou et al., Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer (J. A. Wolff, ed.) (1994); Wu et al., *J. Biol. Chem.* (1988) 263:621; Wu et al., *J. Biol. Chem.* (1994) 269:542; Zenke et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1990) 87:3655; Wu et al., *J. Biol. Chem.* (1991) 266:338에 기재되어 있다.

[0572] 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 본원에 기재된 항체를 인코딩하는 것)를 함유하는 치료학적 조성물은 유전자 요법 프로토콜에서 국소 투여를 위해, DNA가 약 100 ng 내지 약 200 mg 범위로 투여된다. 몇몇 양태에서, 약 500 ng 내지 약 50 mg, 약 1 μg 내지 약 2 mg, 약 5 μg 내지 약 500 μg, 및 약 20 μg 내지 약 100 μg의 농도 범위의 DNA 또는 초과하는 DNA가 유전자 요법 프로토콜 동안에 또한 이용될 수 있다.

[0573] 본원에 기재된 치료학적 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드는 유전자 전달 비히클을 이용하여 전달될 수 있다. 유전자 전달 비히클은 바이러스 또는 비-바이러스 기원일 수 있다 (일반적으로, Jolly, *Cancer Gene Therapy* (1994) 1:51; Kimura, *Human Gene Therapy* (1994) 5:845; Connelly, *Human Gene Therapy* (1995) 1:185; 및 Kaplitt, *Nature Genetics* (1994) 6:148을 참고한다). 이러한 코딩 서열의 발현은 내인성 포유동물 또는 비-상동성 프로모터 및/또는 인핸서를 이용하여 유도될 수 있다. 코딩 서열의 발현은 항시적이거나 또는 조절될 수 있다.

[0574] 목적하는 폴리뉴클레오티드의 전달 및 목적하는 세포에서의 발현을 위한 바이러스-기반 벡터는 당해분야에 주지되어 있다. 예시적인 바이러스-기반 비히클은 다음을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다: 재조합 레트로바이러스 (예를 들어, PCT 공보 WO 제90/07936호; WO 제94/03622호; WO 제93/25698호; WO 제93/25234호; WO 제93/11230호; WO 제93/10218호; WO 제91/02805호; U.S. 특허 제5,219,740호 및 제4,777,127호; GB 특허 제2,200,651호; 및 EP 특허 제0 345 242호를 참고), 알파바이러스-기반 벡터 [예, 신드비스 바이러스 벡터 (Sindbis virus vector), 셈리키 삼림 바이러스(Semliki forest virus) (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), 로스리버 바이러스(Ross River virus) (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) 및 베네수엘라 마 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus) (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532)], 및 아데노-부속 바이러스 (adeno-associated virus, AAV) 벡터 (예를 들어, PCT 공보 WO 제94/12649호, WO 제93/03769호; WO 제93/19191호; WO 제94/28938호; WO 제95/11984호 및 WO 제95/00655호를 참고). 또한, Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3:147에 기재된 사멸된 아데노바이러스에 연결된 DNA의 투여가 이용될 수 있다.

[0575] 또한, 비-바이러스 전달 비히클 및 방법이 이용될 수 있으며, 사멸된 아데노바이러스 단독에 연결 또는 연결되지 않은 다가양이온 응축된 DNA (polycationic condensed DNA) (예를 들어, Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3:147을 참고); 리간드-연결된 DNA (예를 들어, Wu, *J. Biol. Chem.* (1989) 264:16985를 참고); 진핵세포 전달 비히클 세포 (예를 들어, U.S. 특허 제5,814,482호; PCT 공보 WO제 95/07994호; WO 제96/17072호; WO 제95/30763호; 및 WO 제97/42338호를 참고) 및 핵전하 중화(nucleic charge neutralization) 또는 세포막과의 융합을 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 네이키드 DNA(Naked DNA)가 이용될 수 있다. 예시적 네이키드 DNA 도입 방법이 PCT 공보 WO 제90/11092호 및 U.S. 공보 제5,580,859호에 기재되어 있다. 유전자 전달 비히클로 작용할 수 있는 리포솜이 U.S. 특허 제5,422,120호; PCT 공보 WO 제95/13796호; WO 제94/23697호;

WO 제91/14445호; 및 EP 특허 제0524968호에 기재되어 있다. 추가의 접근법이 Philip, *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14:2411, 및 Woffendin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1994) 91:1581에 기재되어 있다.

[0576] 본원에 기재된 방법에서 이용된 특정한 투여 요법, 즉, 용량, 시간 및 반복은 특정한 대상체 및 대상체의 병력에 의존할 것이다.

[0577] 몇몇 양태에서, 하나를 초과하는 항체, 또는 항체와 다른 적합한 치료학적 제제의 병용물이 치료를 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다. 또한, 항체는 제제의 유효성을 강화 및/또는 보완하는 작용을 하는 다른 제제와 함께 이용될 수 있다. 표적 질병/질환에 대한 치료 효능은 당해분야에 주지된 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0578] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 면역 억제성 면역 세포에서, 예를 들어, 대식세포와 같은 종양-침투 면역 세포에서 덱틴-1 신호전달을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 예를 들어, 면역 억제성 면역 세포에서 덱틴-1 신호전달을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 억제한다.

[0579] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 종양 침투 면역 세포에서 TIM-3 신호전달을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 예를 들어, 종양-침투 면역 세포에서 TIM-3 신호전달을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 억제한다.

[0580] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 종양 침투 면역 세포에서, 예를 들어, 대식세포에서 CD206 신호전달을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 예를 들어, 종양-침투 면역 세포, 예를 들어, 대식세포에서 CD206 신호전달을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 억제한다.

[0581] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에서 ADCC와 같은 세포의 세포독성을 유도하는 방법을 제공하고, 예를 들어, 상기 표적 세포는 암세포 또는 면역 억제성 면역 세포이며, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 T 세포와 같은 면역 세포에서 세포예정사를 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 유도한다.

[0582] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대한 보체-의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)과 같은 세포 세포독성(cell cytotoxicity)을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대한 보체-의존성 세포독성(CDC)과 같은 세포 세포독성을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 유도한다.

[0583] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 대상체에서 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대한 ADCC와 같은 세포의 세포독성을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 세포 세포독성을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 유도한다.

[0584] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포의 식세포 작용(ADCP)을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포의 식세포 작용을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0585] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대한 보체-의존성 세포독성(CDC)와 같은 세포 세포독성을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 표적 세포에 대한 세포 세포독성을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 유도한다.

[0586] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 종양 침투 T 세포에서, T 세포 활성화를 유도하는 방법 - 즉, T 세포 활성화의 갈렉틴-9 매개된 저해를 직접적 또는 간접적으로 억제함 - 이 제공되고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 T 세포 활성화를 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 촉진한다.

[0587] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD4+ 세포 활성화를 촉진하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD4+ 세포 활성화를 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 촉진한다.

[0588] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0589] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD4+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD4+ 세포에서 IFNgamma 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0590] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD4+ 세포에서의 TNFalpha 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD4+ 세포에서의 TNFalpha 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0591] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0592] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD8+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD8+ 세포에서 IFNgamma 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0593] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 CD8+ 세포에서 TNFalpha 발현을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체는 9.1-8mut13 항체 및/또는 9.2-17 항체이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 CD8+ 세포에서 TNFalpha 발현을 적어도 30% (예, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상, 이들 내 임의의 증분을 포함함) 증가시킨다.

[0594] 이들 양태들 중 몇몇 양태에서, 방법은 CD4+ 및 CD8+ 세포에서 CD44, IFNgamma 및/또는 TNFalpha를 유도하는 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 유효량을 제공 또는 투여하는 단계를 포함한다. 상기 기재된 방법 양태는 덱틴-1 신호전달을 억제하는, TIM-3 신호전달을 억제하는, CD206 신호전달을 억제하는, 표적세포에 대해서 ADCC를 유도하는, 표적세포에 대해서 CDC를 유도하는, 표적세포에 대해서 ADCP를 유도하는, T 세포 활성화를 유도하는, CD4+ 세포 활성화를 촉진하는, CD4+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는, CD4+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는, CD4+ 세포에서 TNFalpha 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 TNFalpha 발현을 유도하는 방법으로서, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0595] 상기 기재된 방법 양태 (덱틴-1 신호전달을 억제하는, TIM-3 신호전달을 억제하는, CD206 신호전달을 억제하는, 표적세포에 대해서 ADCC를 유도하는, 표적세포에 대해서 CDC를 유도하는, 표적세포에 대해서 ADCP를 유도하는, T 세포 활성화를 유도하는, CD4+ 세포 활성화를 촉진하는, CD4+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는, CD4+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는, CD4+ 세포에서 TNFalpha 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 CD44 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 IFNgamma 발현을 유도하는, CD8+ 세포에서 TNFalpha 발현을 유도하는)로서, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 종양으로부터 분리된 샘플에 제공하는 단계, 및 덱틴-1 억제, TIM-3 억제, CD206 억제, ADCC 유도, CDC 유도, ADCP 유도, T 세포 활성화의 유도, CD4+ 세포 활성화의 촉진, CD4+ 세포에서 CD44 발현의 유도, CD4+ 세포에서 IFNgamma 발현의 유도, CD4+ 세포에서 TNFalpha 발현의 유도, CD8+ 세포에서 CD44 발현의 유도, CD8+ 세포에서 IFNgamma 발현의 유도, CD8+ 세포에서 TNFalpha 발현의 유도로부터 선택된 하나 이상의 파라미터를 *시험관 내에서* 또는 *생체 외에서* 측정하는 단계를 포함한다.

[0596] 상기 기재된 *생체 내* 방법 양태로서, 투여를 필요로 하는 대상체는 암을 앓고 있으며, 상기 암은 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 암은 T 세포 마커의 발현에 관련된 IFNgamma 발현의 레벨을 낮춘다. 몇몇 양태에서, 상기 암은 PDA이다.

[0597] 상기 기재된 *시험관 내* 또는 *생체 외* 방법 양태로서, 샘플은 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로부터 선택된다.

[0598] ***병용 요법***

[0599] 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체는 암 또는 자가면역 질환에 대한 다른 유형의 요법, 예를 들어, 항암요법, 수술, 방사선, 유전자 요법과 함께 또는 자가면역 질환에 대한 다른 유형의 요법, 예를 들어, 면역 억제성 조정, 호르몬 대체 요법, 수혈, 항-염증성 약제, 및/또는 진통제 등과 함께 이용될 수 있다. 이러한 요법은 본 개시내용에 따라서 면역요법과 동시에 또는 순차적으로 (임의의 순서로) 투여될 수 있다.

[0600] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 암 또는 자가면역 질환에 대한 다른 유형의 요법, 예를 들어, 화학요법, 수술, 방사선, 유전자 요법과 함께 또는 자가면역 질환에 대한 다른 유형의 요법, 예를 들어, 면역 억제성 조정, 호르몬 대체 요법, 수혈, 항-염증성 약제 및/또는 진통제 등과 함께 이용된다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 본원, 예를 들어, 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항-갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체를 본 개시내용에 따라서 면역요법과 동시에 또는 순차적으로 (임의의 순서로) 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 치료학적 제제와 공동-투여되는 경우에, 각 제제에 대한 적합한 치료학적 유효 투여량은 부가적인 작용(additive action) 또는 상승작용(synergy)으로 인해 낮아질 수 있다.

[0601] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13이 예를 들어, 체크포인트 분자 (*예*, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM3, 또는 A2aR)의 저해제, 공동-자극 수용체 (예, DX40, GITR, CD137, CD40, CD27, 및 ICOS)의 활성화제 및/또는 선천면역세포 표적 (예, KIR, NKG2A, CD96, TLR, 및 IDO)의 저해제와 같은 다른 면역 조절 치료제와 병용된다. 이론에 얽매이지 않고, 항-갈렉틴-9 항체는, 덱틴-1의 이들의 억제를 통해, 종양 세포에 대한 면역 반응을 예를 들어, 종양 미세환경으로 침투된 γδ T 세포의 활성을 억제하고/하거나 예를 들어, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 활성화시킴으로써 종양 세포에 대한 면역 감시(immune surveillance)를 강화하는 것을 통해 재-프로그래밍할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 항-갈렉틴-9 항체와 본원에 기재된 것과 같은 면역 조절 제제의 병용은 항-종양 효능을 유의하게 강화시킬 것으로 기대될 것이다.

[0602] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 항-갈렉틴-9 항체는 체크포인트 저해제와 동시에 투여된다. 몇몇 양태에서, 상기 항-갈렉틴-9 항체는 면역체크포인트 저해제 전 또는 후에 투여된다. 몇몇 양태에서, 면역 체크포인트 저해제는 전신으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 면역 체크포인트 저해제는 국소적으로 투여된다.

[0603] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, 9.2-17 또는 9.1-8mut13과 같은 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체가 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 나열되거나 당해분야에 공지된 기타)의 항-종양 활성을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 체크포인트 저해제 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 개선시킬 수 있다 (예, 감소된 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 시간에 따른 전이성 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 9.1-8mut13은 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1 및/또는 CTLA-4, 예를 들어, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 나열되거나 당해분야에 공지된 기타)의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 체크포인트 저해제 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 개선시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 시간에 따른 전이성 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체는 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 나열되거나 당해분야에 공지된 기타)의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 체크포인트 저해제 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 개선시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 시간에 따른 전이성 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 나열되거나 또는 당해분야에 공지된 기타)는 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 개선할 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 또는 전이성 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 나열되거나 또는 당해분야에 공지된 기타)는 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 개선할 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 또는 시간에 따른 전이성 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 체크포인트 저해제 (예, PD-1, PD-L1 및/또는 CTLA-4 또는 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지된 기타)는 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 개선할 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하, 또는 시간에 따른 전이성 병소의 수의 감소).

[0604] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 면역 요법의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 면역 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 면역 요법의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 면역 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨). 몇몇 양태에서, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 면역 요법의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 면역 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨).

[0605] 몇몇 양태에서, 방법이 제공되고, 공동-투여된 면역 요법제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)는

항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체의 T 세포를 활성화하는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 면역요법제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)는 항-갈렉틴-9 항체의 T 세포를 활성화하는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 면역 요법제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)는 항-갈렉틴-9 항체의 T 세포를 활성화하는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 개선할 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨).

[0606] 다른 양태에서, 방법이 본원에 제공되고, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체가 다음을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 자가면역 질환을 치료하는 기존의 양상(modality)들 중 하나 이상과 함께 투여된다: 정맥 내 Ig 요법(intravenous Ig therapy), 비-스테로이드 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 및 코르티코스테로이드(corticosteroid); 및 사이클로스포린, 라파마이신 또는 아스코마이신과 같은 항-염증성 치료제, 또는 이들의 면역 억제성 유사체(immunosuppressive analog), 예를 들어, 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 G, FK-506, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신 등; 사이클로포스파미드; 아자티오프렌; 메토트렉세이트; 브레퀴나르(brequinar); FTY 720; 레플루노마이드(leflunomide); 미조리빈 (mizoribine); 마이코페놀산(mycophenolic acid); 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil); 15-데옥시스퍼구알린(15-deoxyspergualine); 면역 억제성 단일클론 항체, 예를 들어, 백혈구 수용체, 예를 들어, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45 또는 CD58, 또는 이들의 리간드에 대한 단일클론 항체; 또는 기타 면역 조절성 화합물, 예를 들어, CTLA4Ig, 또는 기타 부착 분자 저해제(adhesion molecule inhibitor), 예를 들어, mAbs 또는 셀렉틴 길항제(selectin antagonist) 및 VLA-4 길항체를 포함하는 저분자량 저해제(low molecular weight inhibitor). 이들 병용 요법들은 면역조절 요법(immunomodulating regimen) 또는 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 치료 또는 예방하는 요법의 일환일 수 있다.

[0607] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체가 다음을 포함하는 화학요법 제제와 또한 공동-이용될 수 있다: 알켈화제, 안트라사이클린, 세포골격 교란제(cytoskeletal disruptor) (탁산), 에포틸론(epothilone), 히스톤 탈아세틸화효소 저해제(histone deacetylase inhibitor), 국소이성질화 효소 I의 저해제, 국소이성질화 효소 II의 저해제, 키나아제 저해제, 뉴클레오티드 유사체 및 전구 유사체, 펩티드 항생제, 백금-기반 제제, 레티노이드(retinoid), 빈카 알칼로이드 및 이의 유도체.

[0608] 비-제한적인 예시는 다음을 포함한다: (i) 항-혈관신생 제제 [예, TNP-470, 혈소판 인자 4, 트롬보스폰딘-1(thrombospondin-1), 금속 단백질 분해효소(metalloprotease)의 조직 저해제 (TIMP1 및 TIMP2), 프로락틴(prolactin) (16-Kd 단편), 안지오스타틴(angiostatin) (플라스미노겐의 38-Kd 단편), 엔도스타틴(endostatin), bFGF 가용성 수용체, 전환 성장 인자 beta (transforming growth factor beta), 인터페론 alpha (interferon alpha), 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프롤리페린-관련 단백질(placental proliferin-related protein), 및 Carmeliet and Jain (2000)에 의해 열거된 것]; (ii) VEGF 길항제 또는 VEGF 수용체 길항제, 예를 들어, 항-VEGF 항체, VEGF 변이체, 가용성 VEGF 수용체 단편, VEGF 또는 VEGFR을 차단할 수 있는 앱타머(aptamer), 중화 항-항-VEGFR 항체, VEGFR 티로신 키나아제의 저해제 및 이들의 임의의 병용물; 및 (iii) 예를 들어, 피리미딘 유사체 [5-플루오로우라실, 플록스우리딘(floxuridine), 카페시타빈, 젬시타빈 및 시타라빈], 퓨린 유사체, 엽산염 길항제 및 관련 저해제 [머캅토퓨린(mercaptopurine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin) 및 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈)]와 같은 화학요법 화합물; 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈)와 같은 천연 생성물, 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론 및 나벨빈(navelbine)과 같은 미세소관 교란제(microtubule disruptor), 에피디포도필로톡신(epidipodophyllotoxin) (에토포시드 및 테니포시드), DNA 손상 제제 [악티노마이신, 암사크린, 안트라사이클린, 블레오마이신, 부설판, 캄프토테신, 카보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 사이톡산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 헥사메티넬아미네옥살리플라틴(hexamethyhnelamineoxaliplatin), 이포스파미드(iphosphamide), 멜팔란, 메클로레타민(merchlorehtamine), 미토마이신, 미톡산트론, 니트로소우레아(nitrosourea), 플리카마이신(plicamycin), 프로카바진, 탁솔, 탁소텔

(taxotere), 테니포시드(teniposide), 트리에틸렌티오포스포라미드(triethylenethiophosphoramide) 및 에토포시드 (VP16)]를 포함하는 항-증식(antiproliferative)/항-유사분열(antimitotic) 제제; 항생제, 예를 들어, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루빈신 (아드리아마이신), 이다루비신, 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신) 및 미토마이신; 효소 (L-아스파라긴을 전신적으로 물질대사하고 이들 자체의 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않는 세포를 박탈하는(depriving)하는 L-아스파라기나제); 항-혈소판 제제(antiplatelet agent); 항-증식/항-유사분열 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드(nitrogen mustard) (메클로레타민, 사이클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민(ethylenimine) 및 메틸멜라민(methylmelamine) (헥사메틸멜라민 및 티오테파), 알킬 설포네이트-부설판, 니트로소우레아 (카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠(trazene)-다카바지닌(dacarbazinine) (DTIC); 엽산 유사체 (메토트렉세이트)와 같은 항-증식/항-유사분열 항-대사물질; 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complex) (시스플라틴, 카보플라틴), 프로카바진, 히드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide); 호르몬, 호르몬 유사체 [에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린(goserelin), 비칼루타미드(bicalutamide), 닐루타미드(nilutamide)] 및 방향화효소 저해제(aromatase inhibitor) (레트로졸, 아나스트로졸); 항-응고제 (헤파린, 합성 헤파린 염 및 트롬빈의 기타 저해제); 피브린용해 제제(fibrinolytic agent) (예를 들어, 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나아제 및 유로키나아제), 아스피린, 디피리다몰(dipyridamole), 티클로피딘(ticlopidine), 클로피도그렐(clopidogrel), 압식시맙(abciximab); 항-이동 제제(antimigratory agent); 항-분비 제제(antisecretory agent) [브레벨딘(breveldin)]; 면역억제제 [사이클로스포린, 타크로리무스(tacrolimus) (FK-506), 시롤리무스 (라파마이신), 아자티오프린(azathioprine), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)]; 항-혈관신생 화합물 (예, TNP-470, 제니스테인, 베바시주맙) 및 성장인자 저해제 [*예*, 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF) 저해제]; 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker); 산화질소 공여체(nitric oxide donor); 안티-센스 올리고뉴클레오티드; 항체 (트라스투주맙); 세포주기 저해제 및 분화 유도제 (트레티노인); mTOR 저해제, 국소 이성질화효소 저해제 [독소루비신 (아드리아마이신), 암사크린, 캄프토테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드(eniposide), 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 미톡산트론, 토포테칸, 및 이리노테칸], 코르티코스테로이드 (코르티손, 덱사메타손, 하이드로코르티손(hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프레드니손, 및 프레드니솔론); 성장 인자 신호전달 키나아제 저해제(growth factor signal transduction kinase inhibitor); 미토콘드리아 기능장애 유도제(mitochondrial dysfunction inducer) 및 카스파제 활성화제; 및 크로마틴 교란제(chromatin disruptor).

[0609] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 항체 9.1-8m13 및/또는 항체 9.2-17을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아닌 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 갈렉틴-9 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체가 화학요법 제제와 동시에 투여된다. 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 항-갈렉틴-9 항체가 화학요법 제제 전 또는 후에 투여된다. 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 화학요법 제제가 전신으로 투여된다. 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 화학요법 제제는 국소적으로 투여된다.

[0610] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 항체 9.1-8mut13과 같은 항-갈렉틴-9 항체가 공동-투여된 화학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 공동-투여된 화학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 공동-투여된 화학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)의 항-종양 활성을, 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소).

[0611] 몇몇 양태에서, 방법들이 제공되고, 공동-투여된 화학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)가 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체와 같은 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 항체 9.1-8mut13의 항-종양 활성을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 화

학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)가 항-갈렉틴-9 항체의 항-종양 활성을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 화학요법 제제 (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)가 항-갈렉틴-9 항체의 항-종양 활성을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증진시킬 수 있다 (예, 종양 증식, 크기, 부피, 중량, 부담 또는 부하 또는 시간에 따른 전이 병소의 수의 감소).

[0612] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 항체 9.1-8mut13과 같은 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 화학요법 제제의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 화학요법 제제의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨). 몇몇 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 화학요법 제제의 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 화학요법 제제 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨) (예, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨).

[0613] 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 공동-투여된 화학요법 제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)가 본원의 표 1 및/또는 표 2에 기재된 항체들 중 임의의 항체, 예를 들어, 항체 9.2-17 또는 항체 9.1-8mut13과 같은 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 화학요법 제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)는 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 1.0-1.2배, 1.2-1.4배, 1.4-1.6배, 1.6-1.8배, 1.8-2배, 또는 2배 이상 또는 초과하여 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨). 몇몇 양태에서, 공동-투여된 화학요법 제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 당해분야에 공지됨)가 항-갈렉틴-9 항체가 T 세포를 활성화시키는 능력을 예를 들어, 동일한 조건하에서 단독 항-갈렉틴-9 요법에 비해서 약 3배, 4배, 약 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증진시킬 수 있다 (예, 본원에 기재된 사이토카인 마커에 의해 측정됨).

[0614] 몇몇 이들 방법 양태에서, 항-갈렉틴-9 항체의 투여는 체크포인트 저해제의 투여와 병용되고, 대상체는 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 앓고 있다. 몇몇 양태에서, 방법들이 본원에서 제공되고, 항-갈렉틴-9 항체는 이전의 치료, 예를 들어, PD-1과 같은 체크포인트 저해제 요법에 불응하는(refractory) 환자에 투여된다.

[0615] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 체크포인트 저해제 요법에 불응하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 체크포인트 저해제 분자는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM3 및 A2aR로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 체크포인트 저해제 요법에 불응하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 체크포인트 저해제 분자는 PD-1이다. 몇몇 양태에서, 암은 췌장암, 예를 들어, 췌관 선암종, 담관 암종, 간세포 암종, 대장암, 흑색종, 신세포 암종 및 급성 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 유용한 제제는 예를 들어, Physician's Desk Reference, 59.sup.th edition, (2005), Thomson P D R, Montvale N.J.; Gennaro et al., Eds. Remington's The Science and Practice of Pharmacy 20.sup.th edition, (2000), Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md.; Braunwald et al., Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15.sup.th edition, (2001), McGraw Hill, NY; Berkow et al., Eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, (1992), Merck Research Laboratories, Rahway N.J에서 찾을 수 있다.

[0616] 고형 종양의 화학요법 및/또는 면역 요법은 체크포인트 분자와 같은 면역 조절제의 레벨을 강화할 수 있는데, 이는 종양 세포에 대한 억제된 면역을 야기하는 것으로 보고되었다. Erisson et al., *J. Translational*

*Medicine* (2016), 14:282; Grabosch et al., *J. ImmunoTherapy of Cancer* (2015), 3(suppl 2): P302; 및 Azad et al., *EMBO J.* (2016). 항-갈렉틴-9 항체는 특히 PDA에서 종양 세포를 표적하는 면역 반응을 재-프로그래밍하는 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, 항-갈렉틴-9 항체와 화학요법 제제 (예, 젬시타빈) 또는 면역요법 제제 (예, 항-PD-L1 항체)의 공동-이용은 PDA와 같은 고형 종양에 대한 유의하게 강화된 치료학적 활성을 야기할 것으로 기대될 것이다.

[0617] 기재된 병용 요법들 중 임의의 요법에서, 추가의 치료학적 제제 또는 요법이 항-갈렉틴-9 항체의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다.

[0618] **갈렉틴-9과 관련된 질병의 치료에서 이용하기 위한 키트**

[0619] 본 개시내용은 갈렉틴-9와 관련된 질병, 예를 들어, 세포 표면 당단백질 (예, 텍틴-1, TIM3 등)에 결합하는 갈렉틴-9 또는 갈렉틴-9를 발현하는 병적세포 (예, 암세포)와 관련된 질병을 치료 또는 개선하는 데 이용하기 위한 키트를 또한 제공한다. 예시는 PDA 및 본원에 기재된 다른 것과 같은 고형 종양, 및 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스 (systemic lupus erythematosus, SLE), 자가면역 내분비 이상(autoimmune endocrine disorder), 자가면역 혈액 질환 및 본원에 기재된 기타 질병과 같은 자가면역 질환을 포함한다. 이러한 키트는 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것들 중 임의의 항체를 포함하고 임의로, 항-갈렉틴-9 항체와 공동-이용될 제2의 치료학적 제제 - 또한, 본원에 기재되어 있음 - 를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다.

[0620] 몇몇 양태에서, 키트는 본원에 기재된 방법들 중 임의의 방법에 따라 이용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 포함된 설명서는 본원에 기재된 표적 질병을 치료하거나, 이의 개시를 지연시키거나, 또는 이를 개선하기 위한 항-갈렉틴-9 항체 및 임의로, 제2의 항체의 투여에 대한 설명을 포함할 수 있다. 키트는 치료에 적합한 개체를 선택하는 - 상기 개체가 표적 질병을 갖는지 여부를 확인하는 것, 예를 들어, 본원에 기재된 진단학적 방법을 적용하는 것에 기초함 - 설명을 더 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 설명서는 표적 질병의 위험에 처한 개체에 항체를 투여하는 설명을 포함한다.

[0621] 항-갈렉틴-9 항체의 이용에 관한 설명서는 대체로, 의도된 치료를 위한 투여량, 투약 스케줄 및 투여의 경로에 대한 것으로서 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 대용량 패키지(bulk package) (예, 다회-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량(sub-unit dose)일 수 있다. 본 발명의 키트에 제공된 설명서는 통상적으로, 라벨 또는 패키지 삽입물(package insert) (예, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 쓰여진 설명서이나, 기계-판독가능한 설명서 (예, 자성 또는 광학적 저장 디스크상에 운반된(carried) 설명서)가 또한 허용 가능하다.

[0622] 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 갈렉틴-9과 관련된 (예, 텍틴-1 또는 TIM-3 신호전달) 질병을 치료, 상기 질병의 개시의 지연 및/또는 상기 질병의 개선에 이용된다는 것을 나타낸다. 설명서는 본원에 기재된 방법들 중 임의의 방법의 실시를 위해 제공될 수 있다.

[0623] 본 발명의 키트는 적합한 패키징 내에 존재한다. 적합한 패키징은 바이알, 바틀, 병(jar), 가요성 패키징 [예, 실링된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백] 등을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 흡입기, 비강 투여 장치 [예, 분무기(atomizer)]와 같은 특정한 장치 또는 미니펌프(minipump)와 같은 주입 장치와 함께 이용하기 위한 패키지가 또한 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트(sterile access port)를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스토퍼를 갖는 바이알일 수 있다). 또한, 용기는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스토퍼를 갖는 바이알일 수 있다). 조성물 중 적어도 하나의 활성 제제는 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체이다.

[0624] 키트는 버퍼와 같은 추가의 성분 및 설명을 제공하는 정보(interpretive information)를 임의로 제공할 수 있다. 보통, 키트는 용기 및 용기상의 또는 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다. 몇몇 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조물품(articles of manufacture)을 제공한다.

[0625] **일반적 기법**

[0626] 본 발명의 실시는 달리 명시되지 않는 한, 분자 생물학 (재조합 기법을 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기법을 이용할 것이며, 이들은 통상의 지식에 속한다. 이러한 기법은 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook, et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G.

Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al., eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis, et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)와 같은 문헌에서 완전히 설명되어 있다.

[0627] 추가의 상술(elaboration) 없이, 통상의 기술자는 상기 설명에 기초하여 본 발명을 최대한 활용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러므로, 다음의 특정한 양태는 단지 설명적인 것이고, 본 개시내용의 나머지를 어떠한 임의의 방식으로든 제한하지 않는 것으로 해석될 것이다. 본원에서 인용된 모든 간행물들은 본원에서 참고한 특허 대상 또는 목적을 위해 참고로 포함된다.

[0628] **실시예**

### *실 시 예 1*

[0629] **항-갈렉틴-9 항체의 생성**

[0630] 인간 갈렉틴-9 CRD1 (잔기 1-148; SEQ ID NO: 3) 및 마우스 갈렉틴-9 CRD1 (잔기 1-147; SEQ ID NO: 5)을 인코딩하는 코돈-최적화된 유전자를 클로닝되는 유전자의 상류에 Avitag 및 트롬빈 절단 부위를 포함하는 pGEX 벡터를 이용하여 GST 융합으로 클로닝했다. 클로닝되는 유전자의 상류에 헥사히스타딘 태그(hexahistadine tag), Avitag 및 TEV 절단 부위를 함유하는 IPTG 유도성 발현 벡터(an IPTG inducible expression vector)인 pHBT 벡터에 인간 갈렉틴-9 CRD2 (잔기 218-355; SEQ ID NO: 4) 및 마우스 갈렉틴-9 CRD2 (잔기 226-353; SEQ ID NO: 6)를 클로닝했다 (Sha et al., *Proc Natl Acad Sci USA,* 2013, 110: 14924-14929). 이어서, 인간 및 마우스 갈렉틴-9 CRD2 샘플을 Ni-세파로오스 컬럼(Ni-Sepharose column)을 통해 정제한 후에 겔 여과를 통해 명백한 균질성(apparent homogeneity)을 획득했고, 재조합 BirA를 이용하여 *시험관 내에서* 비오틴화했다(biotinylated). 인간 및 마우스 갈렉틴-9 CRD1 샘플을 GST 친화도 크로마토그래피를 통해 정제한 후에 트롬빈 절단을 수행했다. 샘플을 겔 여과 크로마토그래피를 이용하여 추가로 정제하고, 갈렉틴-9 CRD2에 대해서 동일한 방식으로 비오틴화했다. 재조합 전장 마우스 갈렉틴-9 (R&D Systems)를 필요한 경우에 대조군으로 이용했다.

[0631] 상기 기재된 인간 또는 마우스 갈렉틴-9 단편에 결합할 수 있는 항체 클론을 파지-디스플레이 Fab 라이브러리(phage-display Fab library)로부터 분리했다. 라이브러리는 개선된 매우 성공적인 "Library E"(Miller et al., *PloS One,* 2012, 7, e43746)의 설계를 따른다. 기본적으로, 공개된 절차에 따라 CRD1 및 CRD2 샘플을 표적으로 이용하여 총 4 라운드의 파지 라이브러리 분류를 수행했다 (Miller et al., *PloS One,* 2012, 7, e43746; Fellouse et al., *J Mol Biol,* 2007, 373, 924-940). CRD2의 경우, 연속적인 라운드의 라이브러리 분류에서 (a) 마우스 또는 인간 CRD2를 단독으로 표적으로서 이용하거나 또는 (b) 인간 및 마우스 CRD2 샘플을 교대로 이용하여 선택 캠페인(selection campaign)을 수행했다. CRD1의 경우, 인간 CRD1 샘플을 단독으로 이용했다.

[0632] 갈렉틴-9 CRD로의 결합을 파지 ELISA에 의해 측정했다 (Sidhu et al., *Methods Enzymol,* 2000, 328, 333-363). 비오틴화된 CRD 샘플을 뉴트라비딘-코팅된 웰(neutravidin-coated well)에 고정시키고(immobilized), 과량의 비오틴으로 차단했다(blocking). 상기 웰을 단일 Fab 클론을 디스플레이하는 파지와 배양한 후에, 결합된 파지를 HRP-컨쥬게이트된 항-M13 파지 항체로 검출했다.

[0633] 이어서, ELISA 플레이트로의 추가 전에, 파지-디스플레이된 Fab 클론을 50 nM의 비-비오틴화된 갈렉틴-9 CRD2 또는 CRD1과 전-배양했다(pre-incubating). 경쟁자(competitor)가 없는 클론의 ELISA 신호의 감소와 비교된 경쟁자가 존재하는 클론의 ELISA 신호의 감소는 갈렉틴-9 CRD1 또는 CRD2에 대한 높은 친화도와 높은 특이성을 나타냈다.

[0634] 항체 클론의 농축된 풀(pool)로부터, CRD2에 결합하는 총 23개의 클론 (도 1a-1b) 및 CRD1에 결합하는 총 11개의 클론 (도 2a-2b)을 확인했다. 이들의 아미노산 서열을 파지 클론 내 Fab 유전자의 DNA 서열을 결정함으로써

추정했다 (SEQ ID NO: 7-75 및 77-85로서 본원에 제공됨).

[0635] 확인된 항체 클론의 하위 집합에 대한 유전자를 이전에 기재된 *E. 콜라이* 발현 벡터 (Zhang et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109, 8534-8539)에 전달했다(transferring). Fab 단백질을 기재된 대로 (Hattori et al., *Nat Methods*, 2013, 10, 992-995) *E. 콜라이* BL21 (EMD Millipore)에서 발현시키고 HiTrap Protein G HP 컬럼 (GE Healthcare)을 이용하여 정제한 후에, Superdex S200 또는 ResourceS 컬럼 (GE Healthcare)을 이용해 정제했다. 필요한 경우에, 정제된 Fab를 BirA를 이용하여 중쇄의 C-말단에 부착된 Avitag를 통해 비오틴화시켰다.

[0636] $V_H$ 및 $V_L$ 영역에 대한 유전자를 IgG 생산을 위한 포유동물 발현 벡터 (Invivogen)에 클로닝함으로써 인간 IgG1, 인간 IgG4, 마우스 IgG1 및 마우스 IgG2a 형식의 항체를 생산했다. 따라서, Fc (즉, CH2 및 CH2)가 마우스 IgG1인 반면, CH1과 CL이 인간이기 때문에, mIgG1 및 mIgG2a는 인간/마우스 하이브리드이다. 단백질을 ExpiCHO 세포 (ThermoFisher)의 일시적 형질주입에 의해 생산했고, 단백질 G 세파로오스 크로마토그래피를 이용하여 정제한 후에 Superdex S200 또는 ResourceS 크로마토그래피(GE Healthcare)를 이용하여 정제했다.

## *실 시 예 2*

[0637] **항-갈렉틴-9 항체 클론의 특성화**

[0638] *에피토프 비닝(Epitope Binning)*

[0639] 항체 클론이 갈렉틴-9 내 별개의 (비-중첩) 에피토프에 결합하는지 여부를 경쟁 파지 ELISA(competition phage ELISA)를 이용하여 조사했다. 모든 CRD2-결합 클론의 결합은 정제된 G9.2-1, G9.2-3, G9.2-15 또는 G9.2-17 Fab의 전-배양에 의해 유의하게 억제되었는데 (도 3a-3b), 이는 분리된 클론이 CRD2 내 중첩 에피토프에 결합하는 것을 나타낸다. 클론 G9.2-15 및 G9.2-17의 강한 결합 활성 및 인간과 마우스 갈렉틴-9 사이의 좋은 교차-반응성(cross-reactivity)으로 인해 (도 1a-1b), 이들을 추가의 특성화에 대한 대표적인 클론으로 선택했다.

[0640] *에피토프 매핑(Epitope Mapping)*

[0641] 추가의 에피토프 분석을 위해 G9.2-17 클론을 선택했다. 갈렉틴-9 CRD2 상의 이의 에피토프를 결정하기 위해, 일련의 점 돌연변이를 제작했다. G9.2-17에 결합하는 이들의 능력을 파지 ELISA를 이용해 검정했는데, 이는 도 10a에 제시된다. ELISA 신호의 감소는 갈렉틴-9 CRD2상의 부위가 G9.2-17 결합에 중요하다는 것을 나타낸다. 특히, W309K 돌연변이 (잔기 번호부여는 동형 1을 따름, NCBI GenBank 수탁번호 BAB83625.1)는 결합을 급격히 감소시킨 반면, 다른 돌연변이는 한계효과(marginal effect)를 가졌는데, 이는 G9.2-17이 W309를 포함하는 영역에 결합하는 것을 시사한다. 상기 영역의 결정 구조 분석(Crystal structure analysis)은, W309가 당-결합 부위의 반대편에 위치한다는 것을 나타낸다 (도 10b). "W309" 또는 "잔기 W309"라는 용어는 SEQ ID NO: 1 (갈렉틴-9) 내 위치 309에서 발견되는 트립토판 잔기; 또는 갈렉틴-9 동형 2, UniProt ID O00182-2의 서열 내 위치 277에 위치하는 트립토판 잔기; 또는 SEQ ID NO: 1 내 위치 309에서 또는 UniProt ID O00182-2의 동형의 서열 내 위치 277에서 발견되는 잔기에 대응하는 갈렉틴-9의 CRD2 내 잔기;를 의미한다. "R253", "R271", "R334" 및 "R341"이라는 용어는 각각, SEQ ID NO: 1 내 위치 253, 271, 334, 및 341에서 발견되는 아르기닌 잔기; 또는 각각, 갈렉틴-9 동형 2의 서열, UniProt ID O00182-2 내 위치 221, 239, 302, 및 309에서 발견되는 아르기닌 잔기;를 의미한다. "Y330" 및 "Y236"이라는 용어는 각각, SEQ ID NO: 1 내 위치 330 및 236에서 발견되는 티로신 잔기; 또는 각각, 갈렉틴-9 동형 2의 서열, UniProt ID O00182-2 내 위치 298 및 204에서 발견되는 티로신 잔기;를 의미한다.

[0642] *크로마토그래피 기질과의 G9.2-17 Fab의 상호작용을 억제하는 돌연변이*

[0643] 정제된 항체 (Fab 또는 IgG) 샘플을 PBS 중 TOSOH TSKgel Bioassist G2WXL 컬럼상에서 러닝시키고(running) 280 nm에서의 흡광을 이용하여 검출했다. G9.2-17의 Fab 샘플은 이의 크기에 기대되는 것보다 더 긴 머무름 시간(retention time)을 보이는 것으로 밝혀졌는데, 이는 상기 샘플이 크로마토그래피 컬럼 재료와 상호작용한다는 것을 시사한다 (도 11). 비교하자면, G9.2-Iso의 Fab 샘플은 예상된 시간을 보이며 용출되었다. G9.2.17mut6으로 명명된 G9.2-17의 점 돌연변이는 인간 및 마우스 갈렉틴-9 CRD2에 대한 친화도를 유지하면서, 개선된 크로마토그래피 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌는데 (도 12), 이는 상기 돌연변이가 감소된 레벨의 비-표적 결합을 갖는다는 것을 시사한다.

[0644] *CRD2 내 별개의 에피토프에 결합하는 항체*

[0645] 잠재적인 추가의 에피토프를 갈렉틴-9 CRD2에 결합하는 추가의 클론을 이용하여 조사했다. G9.2-17의 에피토프와 별개인 에피토프에 결합하는 클론을 농축하기(enriching) 위한 변형된 계획을 이용한 파지 디스플레이 라이브러리 선별을 수행했다. 야생형 인간 비오틴화된 갈렉틴-9 CRD2, W309K 갈렉틴-9 CRD2 돌연변이체, 또는 G9.2-17 IgG와 전-배양된 갈렉틴-9 CRD2를 뉴트라비딘-코팅된 웰에 고정시켰고 개별적인 파지-디스플레이된 Fab 클론과 배양했다. 결과는 도 13에 제시된다. 세 클론 (G9.2-24, G9.2-25, 및 G9.2-26)은 테스트된 세 표적 - 야생형 갈렉틴-9 CRD2, W309K 돌연변이체, 및 G9.2-17와의 복합체를 이룬 야생형 CRD2 - 에 대한 유사한 레벨의 결합을 보였다. 이들의 결합 프로파일은, 이들이 G9.2-17의 에피토프와 별개인 에피토프에 결합하는 것을 시사한다.

[0646] *친화도 측정*

[0647] 항체의 친화도를 이전에 기재된 (Nishikori et al., *J Mol Biol,* 2012, 424, 391-399) 비드-기반 검정(bead-based assay) 및 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance, SPR)을 이용하여 평가했다. 비드-기반 검정에서, 비오틴화된 단백질 (갈렉틴-9 샘플 또는 Fab 샘플)을 비오틴-스트렙트아비딘 상호작용을 통해, 스트렙트아비딘-코팅된 다이나비드 M280(streptavidin-coated Dynabeads M280) 상에 고정시켰다. 비-컨쥬게이트된 비오틴(unconjugated biotin)을 이용하여 비드상의 과량의 비오틴-결합 부위를 차단한 후에, 제2의 성분 (즉, 고정된 갈렉틴-9에 대한 Fab 또는 이의 역)을 배양함으로써 결합 역가측정(binding titration)을 수행한 후, 염료-표지된 뉴트라비딘(ThermoFisher) 및 유세포 분석을 이용해 정량했다. 본 실험으로부터 획득된 결과는 도 4 및 도 5에 제공된다. 제2의 성분이 IgG인 실험에서, 염료-표지된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체를 검출에 이용했다.

[0648] SPR 실험에서, 비오틴화된 갈렉틴-9 샘플을 뉴트라비딘 (ThermoFisher)으로 미리-로딩된 아비캡 칩(Avicap chip) (Pall ForteBio)상에 고정시켰다. 항체 샘플을 OneStep 방법을 이용해 Pioneer SPR 기구 (Pall ForteBio) 상에서 유동시켰는데, 이 결과가 도 6에 제공된다.

[0649] 상기 기재된 두 검정은 분석된 Fab 샘플이 도 4-6에 제공된 이들 각각의 표적에 대해서 저-나노몰 범위(low nanomolar range) 또는 나노몰 미만의 범위(sub nanomolar range)의 해리상수 ($K_D$) 값을 가졌다는 것을 드러냈다.

[0650] 인간 IgG4 형식으로의 G9.2-17의 전환은 IgG4의 이가 성질 (bivalent nature)로부터 예상된 대로 해리 속도를 상당히 감소시켰다 (도 7). 이는 상기 기재된 OneStep 방법을 이용하여 입증했다.

[0651] *세포 상의 내인성 갈렉틴-9의 검출*

[0652] 항체가 인간 세포에서 생산된 내인성 갈렉틴-9에 결합한다는 것을 확인하기 위해, HEK293T 및 CRL-2134 세포주를 비오틴화된 Fab와 배양했고, 결합된 Fab를 DyLight 650과 컨쥬게이트된 뉴트라비딘을 이용하여 검출했다. 이어서, 샘플을 유세포 분석을 이용해 분석했다. 갈렉틴-9를 발현하는 CRL-2134에 대해서 강한 신호를 관찰했으나, 갈렉틴-9를 발현하지 않는 HEK293T에 대해서는 그렇지 못했다 (Lahm et al., *J Cancer Res Clin Oncol,* 2001, 127, 375-386) (도 8).

[0653] 이러한 데이터는 이들 항체가 내인성 갈렉틴-9를 인식한다는 것을 입증하고, 또한 이들이 다른 세포 표면 단백질에 대한 최소의 교차-반응성을 가진다는 것을 제시한다. 인간 세포에서 생산된 내인성 갈렉틴-9에 결합하는 항체를 측정하기 위해, CRL-2134 세포를 항-갈렉틴-9 항체 또는 음성 대조군의 농도를 변화시키는 것을 이용하여 염색했다. 이어서, 샘플을 세척하고 결합된 항체를 Dylight 650에 컨쥬게이트된 항-마우스 IgG (캘리포니아주, 칼스배드 소재, Invitrogen)를 이용하여 검출했다. 유세포 분석 전에, 프로피듐 아이오다이드(propidium iodide) (1㎍/mL)를 각 샘플에 추가했다. 이어서, 샘플들을 유세포 분석을 이용해 분석했다. 갈렉틴-9 양성 세포의 백분율을 염색되지 않은 세포를 음성 대조군으로 이용하여 측정했다. 세포-기반 해리상수 ($K_D$)를 1:1 결합 모델 및 항체 농도의 함수로서 갈렉틴-9 양성 세포의 백분율에 기초하여 생성된 포화 곡선으로부터 계산했다.

[0654] *덱틴-1 신호전달의 갈렉틴-9-매개된 활성화의 저해*

[0655] 인간 덱틴-1 신호전달을 위한 리포터 세포주 (Invivogen)를 이용하여, 갈렉틴-9에 매개된 신호전달 활성화에 대한 항-갈렉틴-9 항체의 효과를 조사했다. 이 검정에서, 덱틴-1 신호전달 경로의 활성화는 세포 매질로의 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase)의 분비를 초래하는데, 이는 정량가능한 비색 변화(quantifiable colorimetric change)로서 검출된다. 세포주를 명시된 분자와 16시간 동안 배양했다. 항체가 존재하지 않는

경우에, 갈렉틴-9 (R&D Systems)는 덱틴-1에 대한 알려진 리간드인 지모산(zymosan)과 동등하게 리포터를 강인하게 활성화시켰는데, 이는 도 9에서 제시된다. 예상된 대로, 갈렉틴-9는 덱틴-1을 발현하지 않는 매칭된 세포주에 대해서 활성화를 보이지 않았다.

[0656] 항체는 갈렉틴-9의 활성화 효과를 저해했는데, 이는 이들이 세포 표면상의 덱틴-1과의 갈렉틴-9의 상호작용을 차단한다는 것을 시사한다.

## *실 시 예 3*

[0657] **췌관 선암종 (PDA)의 마우스 모델에서 항-Gal-9 항체의 평가**

[0658] 췌관 선암종 (PDA)에 대한 항-Gal-9 항체를 이용한 치료의 효과를 테스트하기 위해, 두 PDA 마우스 모델을 이용할 수 있다: 마우스가 이들의 췌장 전구 세포에서 종양발생 Kras를 발현하는, 느리게 진행하는(slowly progressive) PDA 모델 p48Cre;LSL-KrasG12D (KC), 및 돌연변이체 Kras와 p53을 발현하고 또한 인간에서 PDA42,43을 발현하는 Pdx1Cre;LSL-KrasG12D;Tp53R172H (KPC) 마우스로부터의 종양 세포를 활용하는 보다 공격적인(more aggressive) 정위(orthotopic) PDA 모델. 면역 조직화학적 분석(immunohistochemical analysis), 유세포 분석 또는 면역-형광 현미경의 조합을 이용하여 면역 프로파일링을 수행하고, 동형 대조군에 비교한 항-갈렉틴 항체를 이용한 치료의 효과를 평가할 수 있다. 동일한 기법을 PDA 환자로부터 유래된 인간 샘플의 연구에 이용한다.

[0659] 마우스 연구의 한 예시에서, 6주령의 KC 마우스에 항-갈렉틴 항체, 예를 들어, G9.2-17을 처리하여 종양 성장을 감소 또는 예방하는 항-갈렉틴 항체의 능력을 테스트한다. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8주 후, 종양 진행을 비히클-처리된 동물에 비교하여 평가한다. 동물을 희생시키고, 췌장 내 샘꽈리 구조(acinar architecture)를 평가하고 점수를 부여한다. 면역 프로파일링을 당해분야에 공지된 FACS 방법에 따라 수행한다.

## *실 시 예 4*

[0660] **환자 종양 샘플의 구상체(spheroid) 제조 및 미세유체 배양(Microfluidic Culture)**

[0661] 갓 만든(fresh) 종양 표본 (인간 환자)을 얼음 위의 배지 (DMEM) 중에 담고(receiving), 10-cm 디쉬 (얼음 위)에서 멸균 겸자(forceps) 및 메스(scalpel)를 이용하여 세절한다(mincing). 세절된 종양을 DMEM (4.5 mmol/L의 글루코스, 100 mmol/L의 Na 피루베이트, 1:100의 페니실린-스트렙토마이신; Corning CellGro) + 10% FBS (Gemini Bio-Products), 100 U/mL의 제 IV형 콜라게네이즈 (Life Technologies), 및 15 mmol/L의 HEPES (Life Technologies) 중에 재-현탁시킨다. 샘플을 펠렛으로 만들고, 10 내지 20 mL의 배지 중에 재-현탁시킨다. 적혈구 세포 (red blood cell, RBC)를 가시적인 유혈 샘플(visibly bloody sample)로부터, RBC 용해 버퍼 (Boston Bio-Products)를 이용하여 제거한다. 샘플을 펠렛으로 만든 후에, 갓 만든 DMEM + 10% FBS 중에 재-현탁시키고, 100-μm 필터 및 40-μm 필터를 통해 걸러(straining), S1 (>100 μm), S2 (40-100 μm), 및 S3 (<40 μm) 구상체 분획을 생성하고, 이들을 후속적으로 초 저-부착 조직 배양 플레이트(ultralow-attachment tissue culture plate)에 유지한다. S2 분획을 *생체 외* 배양에 이용한다. S2 분획의 분취물(aliquot)을 펠렛으로 만들고, NaOH를 이용해 조정된 pH의 페놀 레드(phenol red)와 10 × PBS를 추가한 후에 제I형 랫트 꼬리 콜라겐(type I rat tail collagen) (Corning) 중에 2.5 mg/mL의 농도로 재-현탁시킨다. PANPEHA Whatman paper (Sigma-Aldrich)를 이용하여 pH 7.0-7.5를 확인한다. 이어서, Jenkins et al., Cancer Discov. 2018 Feb;8(2):196-215; Ex Vivo Profiling of PD-1 Blockade Using Organotypic Tumor Spheroids에 기재된 대로 - 이 문헌의 내용은 이의 전체 기재내용이 본원에 참고로 포함됨 - 구상체-콜라겐 혼합물을 3-D 미세유체 배양 장치의 중앙 겔 영역(center gel region)에 주사한다. 환자-유래된 기관형 종양 구상체 (patient-derived organotypic tumor spheroid, PDOTS)를 함유하는 콜라겐 수화겔(Collagen hydrogel)을 37° C에서 30분 후에 항-Gal-9 단일클론 항체가 존재하거나 또는 존재하지 않는 배지로 수화시켰다.

[0662] 몇몇 경우들에서, 체크포인트 저해제 또는 다른 면역요법 제제와 상승작용(synergy)를 테스트하기 위해, PDOTS를 항-PD-1 (펨브롤리주맙, 250 μg/mL), 항-CTLA4 (이필리무맙, 50 μg/mL), 또는 병용물 (250 μg/mL의 펨브롤리주맙 + 50 μg/mL의 이필리무맙)으로 처리한다. 명시된 PDOTS 연구에 대해서, 항-인간 PD-L1 (600 μg/mL의 아테졸리주맙 + 인간 IFNgamma). Jenkins et al에 기재된 대로, 면역 프로파일링을 유세포 분석에 의해 수행한다.

## *실 시 예 5*

[0663] **클론 G9.1-8의 변이체의 생성 및 분석**

[0664] CDR 잔기를 Ser로 치환함으로써 또는 CDR 영역의 절단(truncation)에 의해 클론 G9.1-8의 돌연변이체를 설계했다. 돌연변이체 유전자를 표준 부위-지정 돌연변이생성 방법(standard site-directed mutagenesis method)을 이용하여 제작했고, 실시예 1에 기재된 대로 생산했다. 총 14개의 돌연변이체를 G9.1-8m1- G9.1-8m1 (표 4-9를 참고)로서 설계했다. G9.1-8m1 및 G9.1-8m2는 CDR-H2에 대한 돌연변이를 가진다. G9.1-8m3, G9.1-8m4 및 G9.1-8m5 돌연변이는 CDR-H3에 대한 것이다. G9.1-8m6, G9.1-8m7, G9.1-8m8, G9.1-8m8, G9.1-8m10, 및 G9.1-8m11은 CDR-H3에 대한 절단(truncation)을 가진다. G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14는 CDR-H2 및 CDR-H3에서 돌연변이를 가진다. G9.1-8m12는 G9.1-8m2와 G9.1-8m8 돌연변이의 조합을 포함하고; G9.1-8m13은 G9.1-8m2와 G9.1-8m9 돌연변이의 조합을 포함하며; G9.1-m14는 G9.1-8m2와 G9.1-8m11 돌연변이의 조합을 포함한다.

*표 4*

[0665] **G9.1-8 돌연변이체에 대한 경쇄 및 중쇄 서열**

| 클론 명칭 | 경쇄 SEQ ID | 중쇄 SEQ ID |
|---|---|---|
| G9.1-8m1 | 21 | 74 |
| G9.1-8m2 | 21 | 75 |
| G9.1-8m3 | 21 | 76 |
| G9.1-8m4 | 21 | 77 |
| G9.1-8m5 | 21 | 78 |
| G9.1-8m6 | 21 | 79 |
| G9.1-8m7 | 21 | 80 |
| G9.1-8m8 | 21 | 81 |
| G9.1-8m9 | 21 | 82 |
| G9.1-8m10 | 21 | 83 |
| G9.1-8m11 | 21 | 84 |
| G9.1-8m12 | 21 | 85 |
| G9.1-8m13 | 21 | 86 |
| G9.1-8m14 | 21 | 87 |

[0666] ***도 18 내지 22***는 실시예 2에서 기재된 비드 결합 검정을 이용하여 측정된 이들 클론에 대한 결합 데이터를 나타내는 그래프를 그린다. 표 5-표 XXX는 다양한 클론에 대한 KD를 나열한다. 상기 기재된 대로, 항체 마우스 IgG1 및 마우스 IgG2a 형식을 $V_H$ 및 $V_L$ 영역에 대한 유전자를 IgG 생산을 위한 포유동물 발현 벡터 (Invivogen)에 클로닝함으로써 생산했다.

*표 5*

[0667] **비드-기반 결합 검정을 이용해 특성화된, 정제된 G9.1-8 돌연변이체 mIgG1 클론의 결합**

| 클론 명칭 | KD (nM) |
|---|---|
| G9.1-8 WT mIgG1 | 2.4±1.1 |
| G9.1-8m2 mIgG1 | 6.51±0.65 |
| G9.1-8m4 mIgG1 | 12.0±4.2 |
| G9.1-8m1 mIgG1 | 검출가능한 결합 없음 |
| G9.1-8m3 mIgG1 | 검출가능한 결합 없음 |
| G9.1-8m5 mIgG1 | 검출가능한 결합 없음 |

*표 6*

[0668] **비드-기반 결합 검정을 이용하여 특성화된, 정제된 G9.1-8 돌연변이체 Fab의 결합**

| 클론 명칭 | KD (nM) |
|---|---|
| G9.1-8 WT Fab | 0.45±0.03 |

| | |
|---|---|
| G9.1-8m6 Fab | 0.52±0.05 |
| G9.1-8m7 Fab | 0.93±0.05 |
| G9.1-8m8 Fab | 0.56±0.04 |
| G9.1-8m9 Fab | 1.57±0.16 |
| G9.1-8m10 Fab | 58.4±3.4 |
| G9.1-8m11 Fab | 52.7±8.8 |

*표 7*

[0669] **비드-기반 결합 검정을 이용해 특성화된, 정제된 G9.1-8 돌연변이체 mIgG2a의 결합**

| 클론 명칭 | KD (nM) |
|---|---|
| G9.1-8m8 mIgG2a | 0.51±0.05 |
| G9.1-8m9 mIgG2a | 0.71±0.04 |
| G9.1-8m11 mIgG2a | 1.46±0.05 |

*표 8*

[0670] **비드-기반 결합 검정을 이용해 특성화된, 정제된 G9.1-8 돌연변이체 Fab의 결합**

| 클론 명칭 | KD (nM) |
|---|---|
| G9.1-8 WT Fab | 2.13±0.13 |
| G9.1-8m12 Fab | 2.48±0.21 |
| G9.1-8m13 Fab | 20.7±0.8 |
| G9.1-8m14 Fab | 58.5±7.7 |

*표 9*

[0671] **비드-기반 결합 검정을 이용해 특성화된, 정제된 G9.1-8 돌연변이체 mIgG2a의 결합**

| 클론 명칭 | KD (nM) |
|---|---|
| G9.1-8 WT mIgG1 | 0.63±0.07 |
| G9.1-8m12 mIgG2a | 0.32±0.04 |
| G9.1-8m13 mIgG2a | 0.30±0.04 |
| G9.1-8m14 mIgG2a | 2.01±0.11 |

[0672] 이들 결과는 G9.1-8 클론의 CDR-H2 및 CDR-H3 내 특정한 잔기가 항원 결합에 대한 최소 효과를 지니며 치환 또는 절단될 수 있다는 것을 나타낸다. Fab로부터 IgG2A 형식으로의 G9.1-8 돌연변이체 클론의 전환은 IgG의 이가 성질로부터 예측된 대로, 해리 속도를 감소시킬 수 있다 (예를 들어, **도 *21*** 및 **도 *22,*** 예를 들어, G9.1-8m13 및 G9.1-8m14를 참고). 중요한 것은, CRD2와의 본래의 G9.1-8 클론 및 G9.1-8m8의 반응성이 관찰되었다는 것이다 (**도 *25*** 및 미도시 데이터). G9.1-8m12, G9.1-8m13, 및 G9.1-8m14는 비드-기반 검정에서 CRD2에 결합하지 않는다.

## *실 시 예 6*

[0673] **마우스 및 인간 조직의 분석을 위한 세포 제조 및 유세포 분석**

[0674] 갓 만든 PDA 종양을, 콜라게네이즈 IV (1 mg/mL; 뉴저지, 레이크우드 소재, Worthington Biochemical), 트립신 저해제 (1 mg/mL; 매사추세츠, 빌레리카 소재, EMD Millipore) 및 DNA 분해효소 I(DNase I) (2 U/mL; 위스콘신, 매디슨 소재, Promega)와의 차가운 FACS 버퍼 (2 % FBS가 있는 PBS) 중에 넣었고, 가위를 이용해 밀리미터 미만(sub-millimeter)의 조각들로 세절했다. 이어서, 조직을 5분마다 조심스럽게 교반시키며 37 ° C에서 20분 동안 배양했다. 표본을 70 μm의 메쉬에 통과시켰고, 350 g에서 5분 동안 원심분리했다. 세포 펠렛을 FACS 버퍼 중에 재-현탁시켰고, $1 \times 10^6$의 세포를 먼저, 좀비 옐로우(zombie yellow) (BioLegend)로 염색하여 사멸된 세포를 배제했다. 생존도 염색(viability staining) 후에, 세포를 항-CD16/CD32 mAb (캘리포니아, 샌

디에고 소재, eBiosciences)와 배양시켜 FcγRIII/II를 차단한 후에, 항체를 1 μg의 형광 컨주게이트된 세포외 mAb(fluorescently conjugated extracellular mAb)로 염색했다. Fixation/Permeabilization Solution 키트 (eBiosciences)를 이용하여, 사이토카인 및 전사 인자에 대한 세포 내 염색을 수행했다. 마우스 표본의 경우, 마우스 CD44 (IM7), PD-1 (29F.1A12), CD3 (17A2), CD4 (RM4-5), CD8 (53-6.7), CD45 (30-F11), CD11b (M1/70), Gr1 (RB6-8C5), MHC II (M5/114.15.2), IL-10 (JES5-16E3), IFNγ (XMG1.2), TNFα (MP6-XT22), ICOS (15F9), CD69 (H1.2F3), IL-17A (TC11-18H10.1), TGFα (TW7-16B4), LFA-1 (H155-78), T-bet (eBio4B10), RORγt (AFKJS-9), 및 FoxP3 (FJK-16s; 모두 eBiosciences)을 이용했다. 달리 기재되지 않는 한, 항체는 BioLegend로부터의 것이다. 인간 유세포 분석 항체는 CD45 (HI30), CD3 (UCHT1), CD4 (A161A1), CD8 (HIT8a), CD44 (BJ18), TNFα (MAb11), IFNγ (4S.B3; 모두 Biolegend)를 포함했다. 유세포 분석을 LSR-II 유세포 분석기 (BD Biosciences) 상에서 수행했다. 데이터를 FlowJo v.10.1 (오리건, 애쉬랜드 소재, Treestar)을 이용하여 분석했다.

## *실 시 예 7*

[0675] **췌장암의 마우스 모델에서 Gal-9 항체 단독 또는 체크포인트 저해와 병용된 Gal-9 항체의 평가 및 G9.2-17 mIgG1으로 처리된 마우스의 종양 질량 및 면역 프로파일**

[0676] 종양 중량 및 면역 프로파일에 대한 G9.2-17 mIgG1의 효과를 췌장암의 마우스 모델에서 평가했다. 8주령의 C57BL/6 수컷 (메인, 바 하버 소재, Jackson Laboratory) 마우스에 Pdx1Cre; KrasG12D; Trp53R172H (KPC) 마우스로부터 유래된 FC1242 PDA 세포의 췌장-내 주사를 투여했다 (Zambirinis CP, et al., TLR9 ligation in pancreatic stellate cells promotes tumorigenesis. J Exp Med. 2015;212:2077-94). 종양 세포를 50% 마트리겔(Matrigel) (뉴저지, 프랭클린 레이크 소재, BD Biosciences)와의 PBS 중에 현탁시키고, $1x10^5$의 종양 세포를 개복술(laparotomy)을 통해 췌장의 몸통(body)에 주사했다. 마우스 (n=10/군)에 하나의 치료-전 용량(pre-treatment dose)을 i.p.로 투여한 후에, 3 용량 (q.w.)의 시판용 α갈렉틴 9 mAb (RG9-1, 200ug, 뉴햄프셔, 레버넌 소재, BioXcell) 또는 G9.2-17 mIgG1 (200 μg), 또는 페어된 동형(paired isotype)인 G9.2-Iso 또는 래트 IgG2a (LTF-2, 뉴햄프셔, 레버넌 소재, BioXcell) (200 μg)를 투여했다 (3주 동안, 주 당 하나의 용량). 3주 후 마우스를 희생시켰고, 종양을 수확하여 유세포 분석에 의해 분석했다. 조직을 처리 및 준비하여, 실시예 5에 기재된 대로 유세포 분석을 수행했다.

[0677] *G9.2-17 mIgG2a가 단독으로 또는 αPD1 mAb와 함께 처리된 마우스의 종양 질량 및 면역 프로파일*

[0678] 종양 중량 및 면역 프로파일에 대한 G9.2-17 mIgG2a의 효과를 단독으로 또는 면역 요법과 병용하여 췌장암의 마우스 모델에서 평가했다. 8주령의 C57BL/6 수컷 마우스 (메인, 바 하버 소재, Jackson Laboratory)에 Pdx1Cre; KrasG12D; Trp53R172H (KPC) 마우스로부터 유래된 FC1242 PDA 세포의 췌장-내 주사를 투여했다. 종양 세포를 50% 마트리겔 (뉴저지, 프랭클린 레이크 소재, BD Biosciences)과의 PBS 중에 현탁시키고, $1 \times 10^5$의 종양 세포를 개복술(laparotomy)을 통해 췌장의 몸통(body)에 주사했다. 마우스에 하나의 치료-전 용량(pre-treatment dose)을 i.p.로 투여한 후에, 3 용량 (q.w.)의 G9.2-17 mIgG2a (200 μg), 또는 중화(neutralizing) αPD-1 mAb (29F.1A12, 200 μg, 뉴햄프셔, 레바논 소재, BioXcell)를 별도로 또는 함께, 또는 페어된 동형 (TF-2 및 C1.18.4, 뉴햄프셔, 레바논 소재, BioXcell)을 명시된 대로 투여했다. 마우스를 26일차에서 희생시켰고, 분석을 위해 종양을 수확했다. 조직을 처리 및 준비하여, 실시예 5에 기재된 대로 유세포 분석을 수행했다. 결과는 도 17a-17c에 제시된다. 각 점은 한 마리의 마우스에 해당한다; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001; 비-대응 스튜던트 t-검정(unpaired Student's t-test)에 의함. 이들 결과는 G9.2-17 mIgG2a를 이용한 단일-제제 처리가 두 용량 레벨 모두에서 종양 성장을 감소시키는 반면, 항-PD-1 단독은 종양 크기에 대해서 효과를 가지지 않는다는 것을 나타낸다.

## *실 시 예 8*

[0679] **구상체 제조 및 환자 샘플로부터 유래된 종양 구상체에서의 항-Gal9 항체의 효과의 분석**

[0680] 환자-유래된 기관형 종양 구상체 (patient-derived organotypic tumor spheroid, PDOTS)를 갓 만든 환자 종양 표본 (췌장 선암, 담낭암, 및 대장암으로부터의 간 전이)으로부터 제조했다. 간단히 말하면, 표본을 얼음 위의 배지 중에 담고, 10cm 디쉬에서 세절하여 DMEM +10%의 FBS + 100 U/mL의 제 IV형 콜라게네이즈 중에 재-현탁시켰다. 부분적으로 절단된(digested) 샘플을 펠렛으로 만들었고, 재-현탁시켰으며, 100 μm 및 40 μm 필터 모두를 통해 걸러(straining) S1 (>100 μm), S2 (40-100 μm), 및 S3 (<40 μm) 구상체 분획을 생성했고, 이들

을 후속적으로 저-부착 조직 배양 플레이트에 유지했다. S2 분획의 분취물을 펠렛으로 만들었고, NaOH를 이용해 조정된 pH의 페놀 레드(phenol red)와 10 X PBS를 추가한 후에 제I형 렛트 꼬리 콜라겐(type I rat tail collagen) 중에 2.5 mg/mL의 농도로 재-현탁시켰다. 구상체-콜라겐 혼합물을 DAX-1 3D 미세유체 세포 배양칩의 중앙 겔 영역에 주사했다. 37° C에서 30분 후에, PDOTS를 함유하는 콜라겐 수화겔을 배지로 수화시키고 Gal9 항체 (G9.2-17)를 처리했다. 3일 후에, PDOTS를 수확했고 면역 변화를 위해 유동시켰다. 단일 환자 샘플에 대한 예비 결과(Preliminary result)가 도 26-29에서 제시된다. 100을 초과하는 세포가 수득되는 경우에, 세포를 CD3+, CD4+ 및 CD8+에 대해서 분류했고, 그렇지 않은 경우에는 세포를 CD3+에 대해서만 분류했다.

## *실 시 예 9*

[0681] **Gal-9 항체의 이펙터 기능, 교차-반응성 및 면역원성의 특성화**

[0682] *항체-의존성 세포-매개된 세포독성(dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 검정*

[0683] 항체-의존성 세포-매개된 세포독성 (ADCC)에서, 이펙터 세포는 항체가 표적 세포막상의 특정한 항원에 결합한 표적 세포를 용해한다. 개발된 ADCC는 항체의 Fc 이펙터 기능을 특성화하고 ADCC 활성을 측정하도록 설계된다. 개발된 초기 검정이 표적 세포와 이펙터 세포 모두에 의존하나, 상기 검정은 표적 세포에 대한 필요성을 우회하며(bypassing) 플레이트 상으로 관심 있는 항원을 직접적으로 코팅함으로써 추가로 개선된다. 인간 FcγRIIIa의 항시적 발현을 갖는 NFAT 반응 엘리먼트(NFAT response element)의 제어하에서 반딧불이 루시퍼라제 유전자를 발현하는 재조합 저캣 T-세포주(recombinant Jurkat T-cell line)를 이펙터 세포주(effector cell line)로 이용한다. 멸균 ELISA 플레이트상으로 코팅된 항원을 표적으로 이용하고, 테스트 항체를 항원과 배양하여 Fab 단편을 통한 결합을 가능하게 한다. 이어서, 올바른 유형의 FcgR을 디스플레이하는 이펙터 세포를 항원/항체 복합체와 플레이트상에서 배양한다. 항체의 Fc 부분이 이펙터 세포의 표면상의 FcgRIIIa에 결합하는 경우에, 수용체 교차-결합은(receptor cross-linking)은 NFAT 경로의 활성화를 초래하는데, 이는 루시퍼라제 발현을 야기한다. 유전자 발현을 5-6시간 동안 진행되도록 허용하여, 루시퍼라제 활성을 발광 측정기(luminometer)를 이용하여 측정한다. 각 항체 별로 용량-반응 곡선을 생성한다.

[0684] *항체-의존적 세포-매개된 식세포작용 (anti-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP) 검정*

[0685] 항체-의존적 세포-매개된 식세포작용 (ADCP)은 식세포작용을 통한 이들의 작용의 부분 또는 모두를 매개하는 항체에 대한 작용의 중요한 메커니즘이다. 이러한 경우에, 항체는 항원 제시 세포에 의한 특정한 항원의 섭취(uptake)를 매개한다. ADCP는 단핵구, 대식세포, 호중구, 및 수지상 세포에 의해 FcγRIIa, FcγRI, 및 FcγRIIIa를 통해서 매개될 수 있는데, 이들 중 대식세포상의 FcγRIIa (CD32a)는 우세한 경로를 대표한다. 이용되고 있는 ADCP 검정에서, THP-1 세포 (급성 단핵구성 백혈병 환자로부터 유래된 인간 단핵구 세포주)를 ADCP의 측정에 이용한다. 형광 표지된 비드를 표적 항원과 컨쥬게이트한 후에, 테스트 항체와 배양한다. 이어서, THP-1 세포를 플레이트에 추가하여 항원-코팅된 형광 비드에 결합된 항체의 Fc 분획으로의 이들의 결합을 가능하게 한다. 비드에 결합한 항체 및 Fc-수용체의 개입(engagement)은 식세포작용 메커니즘을 통한 THP-1 세포에 의한 비드의 섭취를 야기한다. 식세포 작용 사건을 유세포 분석을 이용하여 분석한다. 각 세포에서의 형광의 전체 양 (식세포 작용된 비드의 수를 나타냄) 및 형광-양성 세포의 백분율 (식세포 작용의 빈도를 나타냄)을 측정한다. 용량-의존적 곡선을 생성하여 각 테스트 항체에 의해 매개된 ADCP 활성을 평가한다.

[0686] *교차 반응성 검정(Cross Reactivity Assay)*

[0687] 비-표적 독성은 치료학적 단일클론 항체의 약물 개발 동안에 유의한 문제점을 나타낼 수 있다. 이와 같이, 특이성은 임의의 새로운 단일클론 후보의 특성화 및 이의 예측된 안정성의 중요한 지표를 부분적으로 평가하기 위한 중대한 인자이다. 항체 특이성과 교차-반응성을 평가하기 위해, 테스트 항체 및 테스트 샘플을 인간 단백질 - 본래의 단백질 및 변성된 단백질 모두 - 의 대규모 집합체로 이루어진 인간 단백질체 어레이(human proteomic array)에 대한 결합에 대해서, 2개의 작업 농도(two working concentration)로 테스트한다. 항체 특이성을 CDI의 HuProt 인간 프로테옴 마이크로 어레이(Human Proteome Microarray) (인간 프로테옴의 ~75%)를 이용하여 평가한다. 마이크로 어레이를 일차 항체와 배양하고, 세척하여(rinsing), 형광-표지된 이차 항체와 배양하고 후속적으로 각 표적 단백질별로 검출된 형광의 양에 대해서 분석한다. 결과를 마이크로 어레이 이미지로서 컴파일링한다(complied).

[0688] *항-약물 항체 (anti-drug antibody, ADA)의 검출*

[0689] 항-약물 항체의 검출을 *생체 내에서* 항-Gal9 mAbs로 처리된 동물로부터의 마우스 혈청에서 수행한다. ADA 검정

을 Mesoscale Discovery(MSD) 플랫폼상에서 - 표준 ELISA 방법에 대한 이의 증가된 민감성 및 동적인 범위(dynamic range)로 인함 - 실행한다(running). 비오틴-컨쥬게이트된 Gal9와 설포-태그된(sulfo-tagged) 항-Gal9 항체 (약물)을 테스트 혈청과 배양하여 다리 복합체(bridge complex)를 형성할 것이다. ADA 다리화 복합체(bridging complex)는 스트렙트아비딘 플레이트에 결합될 것이고, 테스트 혈청 샘플 중 ADA의 존재는 전기화학적 발광 검출(electrochemiluminescence detection)에 의해 검출될 것이다.

## *실 시 예 10*

[0690] **인간화된 마우스에서의 급성 골수성 백혈병 (AML)의 모델에서 CRD2 클론 17 IgG1 및 IgG4 인간 갈렉틴 9 단일클론 항체의 평가**

[0691] 연구를 수행하여 CRD2 클론 17 IgG1 및 IgG4 인간 갈렉틴 9 단일클론 항체를 인간화된 마우스에서의 급성 골수성 백혈병의 모델 (CTG-2243, Champions)에서 평가한다. 연구 프로토콜은 표 10에 나타낸다.

*표 10*

[0692] **AML 효능 연구 설계**

| 군 | -n- | 제제 | 용량 (ug/투여) | ROA/ 스케쥴 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 비히클 대조군 | - | p.o./qwx4 |
| 2 | 10 | 대조군 IgG1/4 | 100 | p.o./qwx4 |
| 3 | 10 | 대조군 IgG1/4 | 200 | p.o./qwx4 |
| 4 | 10 | 대조군 IgG 1/4 | 400 | p.o./qwx4 |
| 5 | 10 | 항-Gal9 1/4 | 100 | p.o./qwx4 |
| 6 | 10 | 항-Gal9 1/4 | 200 | p.o./qwx4 |
| 7 | 10 | 항- Gal9 1/4 | 400 | p.o./qwx4 |
| 8 | 10 | 시타라빈 | 50 | QDx5 |
| 9 | 10 | 시타라빈 비히클 | - | QDx5 |

[0693] *연구 동물 준비*

[0694] 동물을 준-치사량으로 조사하고(sublethally irradiated), 꼬리 정맥 주사를 통해 1-5 백만의 일차 AML 세포로 재구성한다(reconstituted). 살아있는 동안, 혈액 수집을 한 달에 한 번 수행하고 유세포 분석을 다음의 유동 패널(flow panel)을 이용하여 수행한다: 생착(engraftment)의 측정을 위한 huCD45/muCD45/huCD3/huCD33. 인간 CD33+ 레벨이 20-1000 수(counts)/ul에 도달하면, 6마리의 대리 동물(surrogate animal)을 안락사시켜 포괄적인 면역 표현형 분석(comprehensive immunophenotyping)을 수행하고, 비장, 골수 및 말초 혈액(peripheral blood)을 상기 유동 패널에 의해 분석한다. 동물들을 말초 혈액 계수(peripheral blood counts)에 기초하여 치료군으로 무작위 추출한다(randomizing). 파종성 종양(Disseminated Tumor) 성장/부담 분석을 42일의 투약 및 관찰까지 수행한다. 말단 반(Terminal half)의 전혈(whole blood)을 처리하고, 면역 파라미터에 대해서 분석하여, 혈청을 Gal9 ELISA에 이용한다.

[0695] 말단 혈액 및 골수를 수집하여 유세포 분석을 수행한다. 8-색 세포 표면 유세포 분석을 모든 동물들로부터의 말단 골수(terminal bone marrow) 및 말초 혈액(peripheral blood)으로부터 수행한다. 유동 패널은 다음과 같다: LD/huCD45/huCD3/huCD33/hu갈렉틴9/huTim9/huPD1/huCD34/huCD38/huCD117.

[0696] 기초선 (치료 개시 전), 치료 1주차의 종결, 및 연구 종점(endpoint)에서, 갓 만든 분변 샘플을 모든 동물로부터 수집하여 (1 펠렛/마우스) 폴리프로필렌 튜브에 넣는다. 수집된 샘플을 스냅 동결하여(snap freezing) -80°C에서 보관할 것이다. 가능한 경우에, 기재된 말단 혈액 샘플 및 조직을 수집하여 약물 독성을 평가한다.

[0697] *데이터 분석*

[0698] 동물 독성을 평가하기 위해, 0 일차에서 시작하여, 동물을 매일 관찰하고, 일주일에 3회(3x weekly) 디지털 체중계를 이용하여 체중을 측정하는데; 개별적인 그람 체중 및 평균 그람 체중(Mean We ± SEM), 0일차에 대한 평균 백분율 체중 변화 (%v$D_0$)를 포함하는 데이터를 각 군별로 기록하고, %v$D_0$를 연구 완료에서 플로팅한다(plotting). 임의의 동물의 죽음을 매일 기록하고, 체중 감소 및 육안 관찰(gross observation)에 기초하여 약물-관련 (D), 기술적 (T), 종양-관련 (B), 또는 불명 (U)으로 표기하는데; 평균 %v$D_0$ >20% 및/또는 >10%의 사망

률을 보고하는 단일 제제군 또는 병용군은, 평가된 요법상의 그 치료에 대한 최대 내성 용량(maximum tolerated dose, MTD)을 초과하는 것으로 고려한다. 각 치료군별 최대 평균 $\%vD_0$ [최하 체중(weight nadir)]를 연구 완료에서 보고한다. Gal-9 항체의 효능을 평가하기 위해, 종양 성장 저해를 측정한다. 0일차에서 시작하여, 종양 치수를 일주일에 3회 디지털 캘리퍼(digital caliper)를 이용하여 측정하고, 개별적인 추정 종양 부피(estimated tumor volume) 및 평균 추정 종양 부피 (Mean TV ± SEM)를 포함하는 데이터를 각 군별로 기록하고; 종양 부피(tumor volume, TV)를 "*TV= 너비*$^2$ *x 길이 x 0.52*"라는 식을 이용하여 계산한다. 연구 완료에서, 백분율 종양 성장 저해 (%TGI) 값을 계산하고, "$\%TGI = 1 - (T_f-T_i) / (C_f-C_i)$"라는 식에 의해, 초기 (i) 종양 측정 및 최종 (f) 종양 측정을 이용하여 대조군 (C)에 대해서 각 치료군 (T) 별로 기록한다. 두 번의 연속적인 측정에 대해서 0일차 측정의 ≤30%의 종양 부피를 보고하는 개별적인 마우스는 부분 반응군(partial responder, PR)으로 고려한다. 촉진가능한 종양(palpable tumor)이 결여된 마우스 개체 (두 번의 연속적인 측정에 대해서 0.00 $mm^3$)를 완전 반응군(complete responder, CR)으로 분류하는데; 연구 완료까지 지속되는 CR은 무-종양 생존군(tumor-free survivor, TFS)으로 고려한다. 종양 배가 시간(Tumor doubling time, DT)을 "$DT = (D_f - D_i) * \log^2 / (\log TV_f - \log TV_i)$"라는 식을 이용하여 비히클 처리군에 대해서 측정하고, 상기 식에서, D = 일(Day) 이고 TV = 종양 부피(Tumor Volume)이다. 본 연구에서 수집된 모든 데이터를 전자적으로 관리하고(electronically managing), 중복 서버 시스템(redundant server system)에 저장한다.

## *실 시 예 11*

[0699] **면역적격(Immunocompetent) 마우스에서의 B16F10 흑색종 상승작용 종양 모델에서 Gal-9 항체의 평가**

[0700] Gal-9 항체인 G9.2-17을 흑색종 면역적격 마우스의 B16F10 상승작용 마우스 모델에서 평가했다. 연구-전 동물(pre-study animal) [암컷 C57BL/6, 6-8주령 (Charles River Labs)]에 100 μl의 PBS 중 5e5 B16.F10을 좌측 옆구리(left flank)상의 피하에 일측으로(unilaterally) 이식했다. 이식 후 2-3일차에 시작하여, 연구-전 종양 부피(Pre-study tumor volume)를 각 실험별로 기록했다. 종양이 50-100$mm^3$ (바람직하게는 50-75 $mm^3$)의 평균 종양 부피에 도달한 경우에, 동물을 종양 부피에 의해 투약에 이용될 치료군 또는 대조군 (n=8)으로 매칭했고, 투약을 0일차에 개시했다. 0일차 및 4일차에 동물에 i.v 투약했다. 항-Gal9 G9.2-17 IgG1 및 항-Gal9 G9.2-17 IgG2의 테스트를 위한 연구 설계는 표 11 및 표 12에 요약된다.

*표 11*

[0701] **항-Gal9 IgG1**

| 군 | -n- | 테스트 제제 | 용량 (ug/마우스) | 용량 부피 | 투여의 경로 (ROA) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8 | 비처리 대조군 | - | - | - |
| 2 | 8 | 대조군 mIgG1 | 200 ug | 200 ul | IV |
| 7 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 (G9.2-17) | 200 ug | 200 ul | IV |

*표 12*

[0702] **항-Gal9 IgG2**

| 군 | -n- | 테스트 제제 | 용량 (ug/마우스) | 용량 부피 | 투여의 경로 (ROA) | 스케쥴 | 총 투여 수 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 비처리 대조군 | - | - | - | - | - |
| 2 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 3 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |
| 4 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.2-17) | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |

[0703] 종양 부피를 측정했고, 동물들을 일주일에 3회 체중을 측정했다. 연구 종점을 대조군의 평균 종양 부피 [중도 절단 되지 않음(uncensored)]가 1500$mm^3$에 도달되는 때로 설정했다. 연구가 종점에 도달한 일자에 최종 종양

부피를 측정했다. 연구가 종점에 도달한 일자 (10일차)에 최종 체중을 측정했다. 종양 부피는 *도 30* 및 *도 31*에 제시된다.

## *실 시 예 12*

[0704] **저캣(Jurkat) 세포예정사 검정**

[0705] 저캣 세포의 갈렉틴-9-유도된 세포예정사를 예방하는 갈렉틴-9 G9.2-17 및 G9.1-8m9 항체의 능력을 평가한다. 저캣 세포 (TIB-152, 버지니아, 매너서스 소재, ATCC)를 10% FBS, 100mU/mL의 페니실린 및 100 μg/mL의 스트렙토마이신과의 변형 RPMI (2mM L-글루타민, 10mM HEPES, 1mM 소듐 피루베이트, 4.5 g/L 글루코스, 1.5 g/L 소듐 바이카보네이트) 중에 37 °C에서 5% $CO_2$와 성장시켰다. 세포 ($2x10^5$의 세포/웰)를 280 nM의 갈렉틴-9 (2045-GA, 미네소타, 미니애폴리스 소재, RnD Systems), 1 μM G9.2-17 IgG, 및/또는 1 μM G9.1-8m9 IgG를 추가하거나 또는 추가하지 않고 96-웰 배양 플레이트의 웰에서 배양했다. 세포를 37 °C, 5% $CO_2$에서 5 시간 동안 배양한 후에, 에넥신V-결합 버퍼 중에 재-현탁시켰다. 이어서, 세포를 에넥신V-알렉사 플루오르488 (AnnexinV-AlexaFluor488) (캘리포니아, 칼스배드 소재, Invitrogen)로 4 °C에서 30분 동안 어둠(dark) 속에서 염색했다. 유세포 분석 전에, 프로피듐 아이오다이드(PI)를 추가했다 (1 μg/mL). 세포를 Guava easyCyte 유세포 분석기 (매사추세츠, 빌링턴 소재, MilliporeSigma) 상에서 러닝시키고(running), FlowJo (오리건, 애슐랜드 소재, Treestar)를 이용하여 분석했다. 세포 집단을 전방 산란(forward scatter) 및 측방 산란(side scatter)을 통해 게이팅(gating)한 후에, 에넥신V에 관해 모든 세포예정사 세포에 대해 분석했고, PI에 관해 후기 세포예정사 세포 집단에 대해 분석했다. 결과는 *도 23*에 제시된다.

## *실 시 예 13*

[0706] **갈렉틴-9와 CD206 사이에서의 상호작용을 방해하는 항-갈렉틴-9 항체**

[0707] 마이크로론 고-결합 96웰 플레이트 (microlon high binding 96 well plate) (오스트리아, 크렘스뮌스터 소재, Greiner Bio-One)를 h갈렉틴-9 (미네소타, 미니애폴리스 소재, RnD Systems) (50 μL, TBS 중 4 μg/mL)로 실온에서 1시간 동안 코팅했다. 이어서, 플레이트를 TBS+0.5% BSA (150 μL)로 실온에서 1시간 동안 차단했다. 웰을 TBS+0.1% BSA로 3회 세척했다. G9.1-8m13 및/또는 G9.2-17 항체를 각 웰에 추가했고 (50 μL, TBS+0.1% BSA 중 100nM) 실온에서 30분 동안 배양했다. 이어서, CD206-His (미네소타, 미니애폴리스 소재, RnD Systems)를 13nM의 최종농도로 스파이킹하고(spiking), 추가로 30분 동안 실온에서 배양했다. 이어서, 웰을 TBS+0.05% Tween20으로 3회 세척했다. aHis-HRP (ab1187, 매사추세츠, 케임브리지 소재, Abcam)를 각 웰에 추가하고 (50 μL, TBS+0.05% Tween20, 0.1% BSA 중 1:2500) 추가로 30분 동안 실온에서 배양했다. 웰을 TBS+0.05% Tween20으로 3회 세척하고, TBS로 1회 세척했다. 1Step TMB-Ultra ELISA 기질 (매사추세츠, 월섬 소재, Thermofisher) (50 μL)을 각 웰에 추가했다.

[0708] 반응을 2M $H_2SO_4$ (50 μL)로 중화하고, 450nm에서의 흡광 신호를 Epoch2 분광 광도계(spectrophotometer) (버몬트, 위누스키 소재, BioTek)를 이용하여 리딩했다(reading). 실험을 트리플리케이트(triplicate)로 수행했다; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001; 비-대응 스튜던트 t-검정에 의함. 결과는 ***도 24a*** 및 ***도 24b***에 제시되고, G9.1-8m13과 G9.2-17 항체 모두가 갈렉틴-9와 CD206 사이의 상호작용을 저해하며 이들의 효과가 부가적(additive)이라는 것을 나타낸다.

## *실 시 예 14*

[0709] **세포독성 활성의 평가**

[0710] 9.1-8mut13 및 9.2-17의 보체-유도된 세포독성 활성을 평가하기 위해, 보체-유도된 세포독성 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 검정을 수행하고, 2개의 마우스 단일클론 항체 (g9.2-17과 g9.1-8m9의 마우스 단일클론 형태)와 비교한다. 항체를 어느 하나의 gal-9를 발현하는 적절한 표적 세포와 배양하고, 종-특이적 혈청을 보체 단백질의 공급원으로서 추가하여 세포-결합된 단일클론 항체에 결합시키고 표적 세포의 보체-의존적 세포용해(omplement-dependent cytolysis)를 개시하도록 한다. 형광 세포 생존도 염료(fluorescent cell viability dye)와 배양한 후에, 표적 세포의 세포 사멸을 투과성 막 vs 비-투과성 막을 지닌 세포 (즉, 용해된 세포 vs 비-용해된 세포)에서 수득되는 분별 염색(differential staining)에 의해 측정하고 유세포 분석에 의해 평가한다.

## *실 시 예 15*

[0711] **면역적격 마우스에서의 대장암 및 흑색종 암의 두 상승적 모델에서 Gal-9 항체의 평가**

[0712] Gal-9 항체인 G9.2-17 및 G9.1-8m13을 면역적격 마우스에서의 대장암 및 흑색종 암의 상승적 모델에서 평가한다. 표 13에 따른 연구를 지속하는 동안, 테스트 제품을 주 단위로(weekly basis) 제형화 및 제조한다.

*표 13*

[0713] **테스트 제품**

| 제제 | 마스터 스톡 보관 | 마스터 스톡 안정성 | 상태 | 작업 스톡 보관 | 작업 스톡 안정성 |
|---|---|---|---|---|---|
| 대조군 mIgG1 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 | 액체 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 |
| 대조군 mIgG2 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 | 액체 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 |
| Gal9-IgG1 (G9.2-17) | -80°C | 연구의 지속 동안 | 액체 | -20°C | 연구의 지속 동안 |
| Gal9-IgG2 (G9.2-17) | -80°C | 연구의 지속 동안 | 액체 | -20°C | 연구의 지속 동안 |
| Gal9-IgG1 (G9.1-8m13) | -80°C | 연구의 지속 동안 | 액체 | -20°C | 연구의 지속 동안 |
| mGal9-IgG2 (G9.1-8m13) | -80°C | 연구의 지속 동안 | 액체 | -20°C | 연구의 지속 동안 |
| 항-mPD-1 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 | 액체 | 4°C, 어둠 | 연구의 지속 동안 |

[0714] 비히클 대조군: mGal9-IgG1 및 mGal9-IgG2; 대조군 mIgG1, 대조군 mIgG2 및 항-mPD-1: 멸균 PBS.

[0715] *실험 설계*

[0716] 연구-전 동물 [암컷 C57BL/6, 6-8주령 (Charles River Labs)]을 3일 동안 순화시킨(acclimatized) 후에, 100 μl의 PBS 중에 재현탁된 5e5 B16.F10 (흑색종 세포주) 또는 MC38 세포 (대장암 세포주)를 좌측 옆구리(left flank)상의 피하에 일측으로(unilaterally) 이식한다. 연구-전 종양 부피를 이식 후 2-3일차에서 시작하여, 각 실험별로 기록한다. 종양이 50-100$mm^3$ (바람직하게는 50-75 $mm^3$)의 평균 종양 부피에 도달하는 경우에, 동물을 종양 부피에 의해 투약에 이용될 치료군 또는 대조군으로 매치하고, 0일차에서 투약을 개시한다. 항-Gal9 IgG1 및 항-Gal9 IgG2의 테스트를 위한 연구 설계가 표 14 및 표 15에 요약된다.

*표 14*

[0717] **항-Gal9 IgG1 (B16F10 및 MC38)**

| 군 | -n- | 테스트 제제 | 용량 (ug/마우스) | 용량 부피 | 투여의 경로 (ROA) | 스케쥴 | 총 투여수 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8 | 비처리 대조군 | - | - | - | - | - |
| 2 | 8 | 대조군 mIgG1 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 3 | 8 | 대조군 mIgG1 | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 4 | 8 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |
| 5 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 6 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 7 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 (G9.1-8m13) | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 8 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 (G9.1-8m13) | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 9 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 + m 항-PD1 | 200 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 10 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 + m 항-PD1 | 400 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 11 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 (G9.1-8m13) + m 항-PD1 | 200 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 8 | 항-Gal9 mIgG1 (G9.1-8m13) + m 항-PD1 | 400 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 13 | 8 | m항-PD1 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |

*표 15*

[0718] **항-Gal9 IgG2 (B16F10 및 MC38)**

| 군 | -n- | 테스트 제제 | 용량 (ug/마우스) | 용량 부피 | 투여의 경로 (ROA) | 스케쥴 | 총 투여수 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 비처리 대조군 | - | - | - | - | - |
| 2 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 3 | 10 | 대조군 mIgG2 | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 4 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |
| 5 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 6 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 5 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1-8m13) | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 6 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1-8m13) | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 7 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 + m 항-PD1 | 200 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 8 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 + m 항-PD1 | 400 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 7 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1-8m13) + m 항-PD1 | 200 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 8 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1-8m13) + m 항-PD1 | 400 ug 200 ug | 200 ul 200 ul | IV IP | Q4Dx6 BIWx4 | 6 8 |
| 9 | 10 | m항-PD1 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |

[0719] 종양 부피를 주 당 3회 측정한다. 최종 종양 부피를 연구가 종점에 도달하는 일자에 측정한다. 동물이 빈사상태(moribund)로 발견되는 경우에, 최종 부피를 측정한다. 동물을 주 당 3회 체중을 측정한다. 연구가 종점에 도달하는 일자 또는 동물이 빈사상태로 발견되는 경우에, 최종 체중을 측정한다. 0일차와 비교하는 경우 ≥10%의 체중 감소를 보이는 동물에 DietGel®를 자유식으로(ad libitum) 제공한다. 0일차와 비교하는 경우 7일간 지속되는 기간 동안에 >20%의 순-체중 감소(net weight loss)를 보이는 임의의 동물, 또는 마우스가 >30%의 순-체중 감소를 보이는 경우에, 빈사상태로 고려하고 안락사시킨다. 연구 종점을 대조군의 평균 종양 부피 [중도절단 되지 않음(uncensored)]가 1500$mm^3$에 도달되는 때로 설정한다. 이것이 28일 전에 발생하는 경우에, 치료군 및 개별적인 마우스를 28일까지 투약 및 측정한다. 대조군의 평균 종양 부피 (중도절단 되지 않음)가 28일까지 1500$mm^3$에 도달하지 않는 경우에, 모든 동물에 대해서 종점은 대조군의 평균 종양 부피 (중도절단 되지 않음)가 1500$mm^3$에 도달한 일자로, 최대 60일이다. 혈액을 각 군으로부터의 모든 동물로부터 수집한다. 혈액 수집의 경우, 이소플루란(isoflurane) 흡입에 의해 유도된 깊은 전신마취(deep anesthesia)하에서, 가능한 한 많은 혈액을 심장 천자(cardiac puncture)를 통해 $K_2$EDTA 튜브 (400 ul) 및 혈청 분리 튜브(serum separator tube)(나머지)에 수집한다. $K_2$EDTA 튜브로 수집된 혈액을 표 16에 제시된 면역 패널 유동(immune panel flow)의 수행에 이용하기 전까지 얼음(wet ice)상에 둔다.

*표 16*

[0720] **유세포 분석 패널 1**

| 항체 종류 | 컨쥬게이트 | 클론 | 공급자 |
|---|---|---|---|
| mCD3 | FITC | 17A2 | BioLegend |

| | | | |
|---|---|---|---|
| mCD4 | APC-Fire 750 | RM4-4 | BioLegend |
| mGamma Delta | BV605 | GL3 | BioLegend |
| mCD8 | APC-R700 | 53-6.7 | BioLegend |
| mCD44 | BV786 | IM7 | BioLegend |
| mCD11b | APC | M1/70 | BioLegend |
| mCD45 | BV510 | 30-F11 | BioLegend |
| Live Dead | 7AAD | - | BioLegend |
| mCD62L | PE-Cy7 | MEL-14 | BioLegend |
| mPD-1 | BV711 | 29F.1A12 | BioLegend |
| mCTLA4 | PE | UC10-4B9 | BioLegend |
| mCD27 | BV421 | LG.3A10 | BioLegend |

[0721] 혈청 분리 튜브에 수집된 혈액을 실온에서 적어도 15분 동안 응고되도록 둔다. 샘플을 3500에서 10분 동안 실온에서 원심분리한다. 생성된 혈청을 분리하고, 고유하게 레이블링된(uniquely labeled) 깨끗한 폴리프로필렌 튜브에 옮겨, 다리화 ADA 검정(bridging ADA assay)을 위해 배송되기 전까지 (1주일 내에 배송됨) 드라이 아이스상에서 또는 -80° C를 유지하도록 설정된 냉동고(freezer)에서 즉시 동결시킨다.

[0722] 모든 동물로부터의 종양을 다음과 같이 수집한다. 크기가 400 $mm^3$ 미만인 종양을 스냅 동결시키고, 드라이 아이스상에 두어, RT-qPCR 분석에 이용하기 전까지 -80° C에서 보관한다. 크기가 400-500 $mm^3$인 종양의 경우, 유동 패널에서 이용하기 위해 전 종양(whole tumor)을 MACS 배지에 수집한다 (하기 **표 16A**에 제시됨). 크기가 500 $mm^3$을 초과하는 종양의 경우, 작은 조각 (약 50 $mm^3$)을 스냅 동결하여 드라이 아이스 위에 두고, RT-qPCR을 위해 -80° C에서 보관하며, 나머지 종양은 유세포 분석을 위해 MACS 배지중에 수집한다 (하기 **표 16A**에 제시됨). 유세포 분석의 경우, 종양을 MACS 배지 중에 넣고 처리하기 전까지 얼음(wet ice)상에서 보관한다. 수행된 유세포 분석의 요약을 **표 16A**에 제시한다

[0723] **[표 16A]**

[0724] **유세포 분석 패널 2**

| 항체 종류 | 컨쥬게이트 | 클론 | 공급자 |
|---|---|---|---|
| mCD3 | FITC | 17A2 | BioLegend |
| mCD4 | APC-Fire 750 | RM4-4 | BioLegend |
| mGamma Delta | BV605 | GL3 | BioLegend |
| mCD8 | APC-R700 | 53-6.7 | BioLegend |
| mCD69 | BV421 | H1.2F3 | BioLegend |
| mCD11b | APC | M1/70 | BioLegend |
| mCD45 | BV510 | 30-F11 | BioLegend |
| Live Dead | 7AAD | - | BioLegend |
| mCD62L | PE-Cy7 | MEL-14 | BioLegend |
| mPD-1 | BV711 | 29F.1A12 | BioLegend |
| mCTLA4 | PE | UC10-4B9 | BioLegend |
| mNk1.1 | BV786 | PK136 | BioLegend |

[0725]

[0726] 모든 동물로부터의 비장, 간, 결장, 폐, 심장 및 신장을 10%의 중성 완충 포르말린 (neutral buffered formalin, NBF) 중에 18-24 시간 동안 보존하고, 70%의 에탄올에 옮겨 실온에서 보관한다. 포르말린 고정된 샘플을 파라핀 포매시킨다(paraffin embedding).

### *실 시 예 16*

[0727] **담관 암종의 모델에서 Gal-9 항체의 평가**

[0728] S. Rizvi, et al. (YAP-associated chromosomal instability and cholangiocarcinoma in mice, Oncotarget, 9 (2018) 5892-5905) - 이의 내용은 이의 전체 기재내용이 본원에 참고로 포함됨 - 에 기재된 대로, Gal-9 항체의 효능을 담관 암종의 마우스 모델에서 평가한다. 종양형성 유전자 (AKT/YAP)가 담도계(biliary tree)로 직접적으로 점적주입되는(instilled) 이 형질도입 모델에서, 종-매칭된 종양 미세환경(species-matched tumor microenvironment)을 지닌 면역적격 숙주에서 종양이 담도(biliary tract)로부터 유발된다. 투약은 표 17에서 기재된다.

*표 17*

[0729] **투약**

| 군 | -n- | 테스트 제제 | 용량 (ug/마우스) | 용량 부피 | 투여의 경로 (ROA) | 스케쥴 | 총 투여수 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 비처리 대조군 | - | - | - | - | - |
| 2 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 3 | 10 | 대조군 mIgG2 | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 4 | 10 | 대조군 mIgG2 | 200 ug | 200 ul | IP | BIWx4 | 8 |
| 5 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.2-17) | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 6 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.2-17) | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 7 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1.8-m13) | 200 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |
| 8 | 10 | 항-Gal9 mIgG2 (G9.1.8-m13) | 400 ug | 200 ul | IV | Q4Dx6 | 6 |

[0730] 간단히 말해서, 쥐과 CCA 세포 (S. Rizvi, et al에 기재됨)를 수확하여 DMEM 중에서 세척한다. Jackson Labs로부터의 수컷 C57BL/6 마우스를 1.5-3%의 이소플루란을 이용하여 마취시킨다. 깊은 마취(deep anesthesia)하에서, 복강(abdominal cavity)을 검상 돌기(xiphoid process) 아래에서 1 cm의 절개에 의해 개복한다(opening). 멸균 면봉(sterile cotton tipped applicator)을 이용하여 간의 중간엽(medial lobe)의 상외측면(superolateral aspect)을 노출시킨다. 27-게이지 바늘을 이용하여, 1 × 10^6의 세포를 함유하는 표준 배지 40 μL를 중간엽의 외측면(lateral aspect)에 주사한다. 면봉을 주사 부위 위로 쥐어(holding over), 세포 유실(cell leakage) 및 혈액 손실을 예방한다. 후속적으로, 복벽(abdominal wall) 및 복부 피부를 흡수성 크롬 3-0 위장 봉합 재료(absorbable chromic 3-0 gut suture material)를 이용하여 별도의 층에서 폐복한다(closing).

[0731] 이식 2주 후, 동물을 종양 부피에 의해 투약에 이용될 치료군 또는 대조군으로 매칭하고, 투약을 0일차에 개시한다. 매주 3회 종양 부피를 측정하고 동물의 체중을 측정한다. 연구가 종점에 도달하는 일자 (4주 또는 대조군의 종양 부담이 1500$mm^3$에 도달하는 경우)에 최종 종양 부피 및 체중을 측정한다. 혈액을 각 군으로부터의 모든 동물로부터 수집한다. 모든 동물로부터의 종양을 기본적으로 실시예 15에 기재된 대로 수집한다. 분석을 기본적으로 실시예 15에 기재된 대로 수행한다.

[0732] **등가물**

[0733] 상기 설명으로부터, 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 용이하게 확인할 수 있고, 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명의 다양한 변화 및 변형을 행하여 이를 다양한 용법 및 조건에 적응할 수 있다. 따라서, 다른 양태들이 또한 청구범위 내에 존재한다.

[0734] 몇몇 발명의 양태들이 본 명세서에서 기재 및 설명되었으나, 통상의 기술자는 기능을 수행하기 위한 및/또는 본원에 기재된 결과들 및/또는 이점들 중 하나 이상을 수득하기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조(체)들을 용이하게 구상할 것이고, 이러한 차이들 및/또는 변형들은 본원에 기재된 본 발명의 양태들의 범위 내에 존재하는 것으로 간주된다. 보다 일반적으로는, 통상의 기술자는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 재료 및 구성이

예시적인 것으로 의도된다는 것과 실제 파라미터, 치수, 재료 및/또는 구성이 본 발명의 교시/교시들이 이용되는 특정한 적용 또는 적용들에 의존할 것임을 용이하게 이해할 것이다. 통상의 기술자는 본원에 기재된 특정한 본 발명의 양태에 대한 많은 등가물인 단지 통상적일 뿐인 실험을 이용하는 것을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 양태들이 단지 예시로서 제시된다는 것과 첨부된 청구범위 및 이에 대한 등가물의 범위 내에서, 본 발명의 양태들이 구체적으로 기재 및 청구된 것과 다르게 실시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 개시내용의 본 발명의 양태들은 본원에 기재된 각각의 개별적인 특성, 시스템, 제품, 재료, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 둘 이상의 이러한 특성들, 시스템들, 제품들, 재료들, 키트들, 및/또는 방법들의 임의의 결합이, 이러한 특성들, 시스템들, 제품들, 재료들, 키트들, 및/또는 방법들이 상호간에 부합하지 않는 것이 아니라면, 본 개시내용의 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0735] 본원에서 정의 및 기재된 모든 정의들은 사전적 정의, 참고로 포함된 문헌 내 정의, 및/또는 정의된 용어의 보통의 의미들의 우위에 있는 것으로 이해해야 할 것이다.

[0736] 본원에 개시된 모든 참고문헌들, 특허들 및 특허 출원들은 몇몇 경우에서 상기 문헌의 전체 기재내용을 망라할 수 있는 각각이 인용된 특허 대상에 대해서 참고로 포함된다.

[0737] 본 명세서 및 청구범위에 기재된 부정관사 "a"와 "an"은 달리 반하도록 명백히 명시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해해야 할 것이다.

[0738] 본 명세서 및 청구범위에 기재된 "및/또는"이라는 구절은 그렇게 결합된 요소들 즉, 몇몇 경우에서 결합하여 제시되고 다른 경우에서는 분리하여 제시된 요소들 중 "하나 또는 모두"를 의미하는 것으로 이해해야 할 것이다. "및/또는"으로 나열된 복수의 요소들은 동일한 방식으로, 즉, 그렇게 결합된 요소들 중 "하나 이상"으로 해석되어야 할 것이다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소들 외에 다른 요소들이 상기 구체적으로 식별된 요소들에 관련되거나 또는 관련되지 않은 여부와 상관없이 임의로 제시될 수 있다. 따라서, 비-제한적인 예시로서, "A 및/또는 B"에 대한 언급이 "포함하는(comprising)과 같은 개방형 언어와 함께 이용되는 경우에, 한 양태에서, A만 언급할 수 있고 (B외의 요소들을 임의로 포함함); 다른 양태에서, B만 언급할 수 있으며 (A외의 요소들을 임의로 포함함); 또 다른 양태에서, A와 B 모두를 언급할 수 있다 (다른 요소들을 임의로 포함함) 등이다.

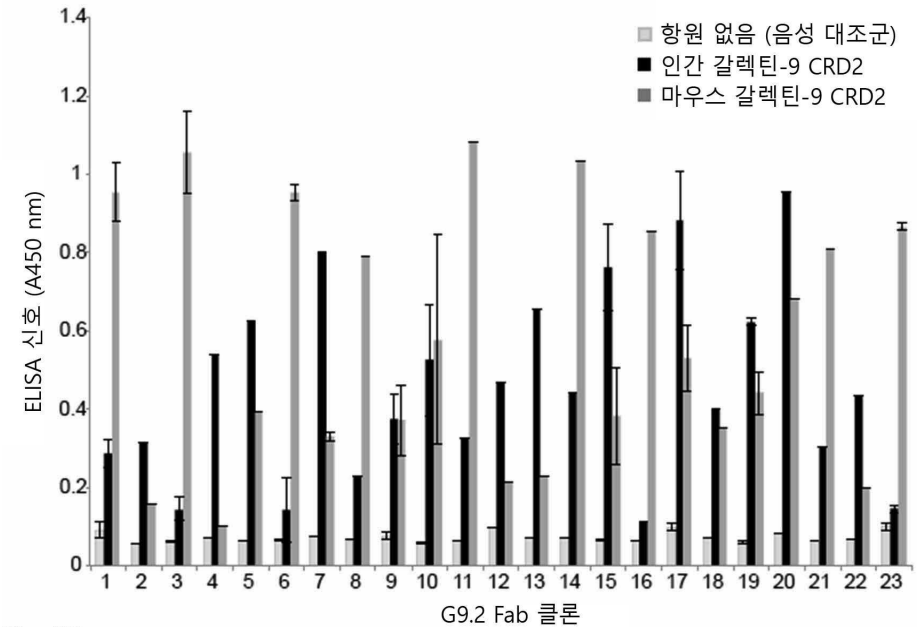
[0739] 본 명세서 및 청구범위에서 기재된 대로, "또는"은 상기 정의된 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 해석되어야 할 것이다. 예를 들어, 목록 내 항목을 분리하는 경우에, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것, 즉, 다수의 요소들 또는 요소들의 목록, 및, 임의로, 추가의 나열되지 않은 항목들 중 적어도 하나이나, 또한 하나를 초과하여 포함하는 것으로 해석될 것이다. "-중 단 하나" 또는 "-중 바로 하나"와 같이 반하도록 명백히 명시된 용어들만, 또는 청구범위에서 이용되는 경우에, "-로 이루어진"은 다수의 요소들 또는 요소들의 목록 중 바로 하나의 요소가 포함된 것을 의미할 것이다. 대체로, 본원에 기재된 용어 "또는"이라는 용어는 "둘 중 하나", "-중 하나", "-중 단 하나" 또는 "-중 바로 하나"와 같은 독점의 용어 뒤에 있는 경우에, 배타적인 대안 (즉, "하나 또는 다른 하나 그러나 둘은 아님")을 나타내는 것으로만 해석될 것이다. 청구범위에서 이용되는 경우에 "-로 본질적으로 이루어진"은 특허법의 분야에서 이용되는 이의 보통의 의미를 가질 것이다.

[0740] 본 명세서 및 청구범위에 기재된, 하나 이상의 요소들의 목록에 관한 "적어도 하나"라는 구절은 요소들의 목록 내 요소들 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것이나, 요소들의 목록 내에 구체적으로 나열된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것이 아니며, 요소들의 목록 내 요소들의 임의의 조합을 제외하지 않는 것으로 이해해야 할 것이다. 또한, 이러한 정의는, "적어도 하나"라는 구절이 나타내는 요소들의 목록 내에서 구체적으로 식별되는 요소들 외에, 상기 구체적으로 식별된 요소들에 관련되거나 또는 관련되지 않은 여부와 상관없이, 요소들이 임의로 존재할 수 있도록 허용한다. 따라서, 비-제한적인 예시로서, "A와 B중 적어도 하나" (또는, 등가적으로는 "A 또는 B 중 적어도 하나"; 또는 등가적으로는 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 한 양태에서, 존재하는 B 없이 (그리고 B외의 요소들을 임의로 포함함) 적어도 하나의 A - 임의로, 하나보다 많은 A를 포함함 - 를 나타낼 수 있고; 다른 양태에서, 존재하는 A 없이 (그리고 A외의 요소들을 임의로 포함함) 적어도 하나의 B - 임의로, 하나보다 많은 B 포함함 - 를 나타낼 수 있고; 또 다른 양태에서, 적어도 하나의 A - 임의로, 하나보다 많은 A를 포함함 - 및 적어도 하나의 B - 임의로 하나보다 많은 B를 포함함 - (그리고 임의로 다른 요소들을 포함함) 등을 나타낼 수 있다.

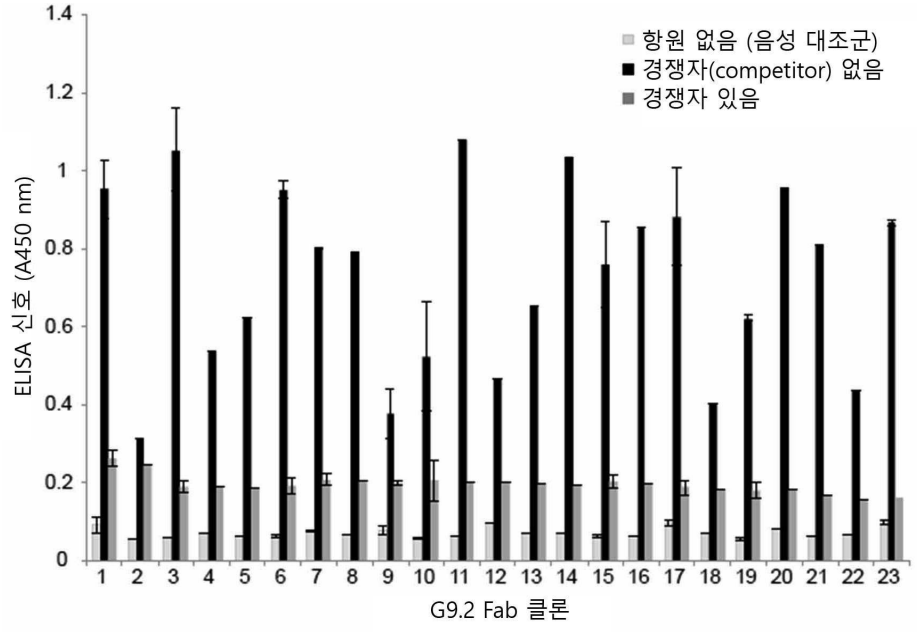
[0741] 달리 반하도록 명백히 명시되지 않는 한, 하나보다 많은 단계 또는 행위를 포함하는 본원에 청구된 임의의 방법들에서, 상기 방법들 단계들 또는 행위들의 순서는 상기 방법의 단계들 또는 행위들이 나열된 순서에 반드시 제한되지 않는다는 것을 또한 이해해야 할 것이다.

## 도면

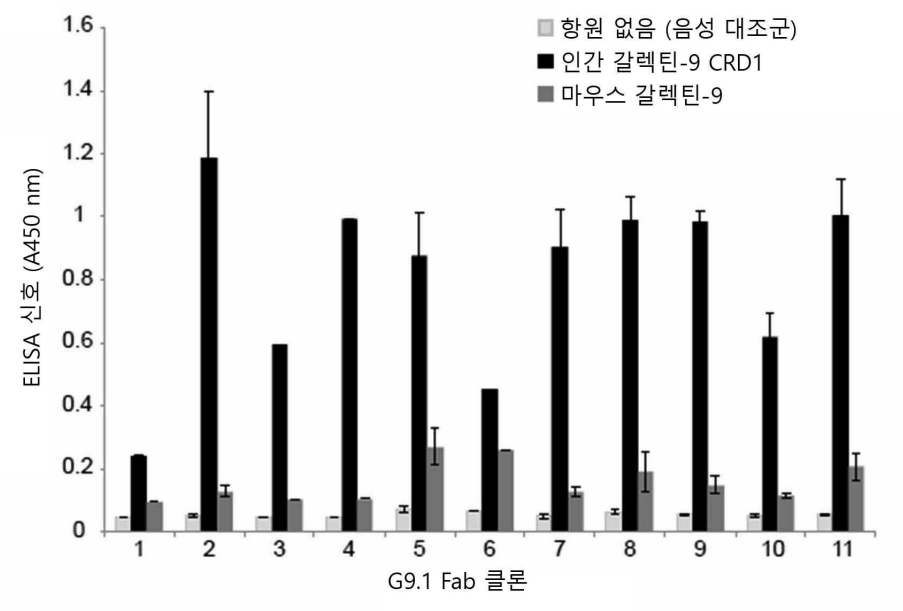
### 도면1a


항원 없음 (음성 대조군)
인간 갈렉틴-9 CRD2
마우스 갈렉틴-9 CRD2
ELISA 신호 (A450 nm)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
G9.2 Fab 클론

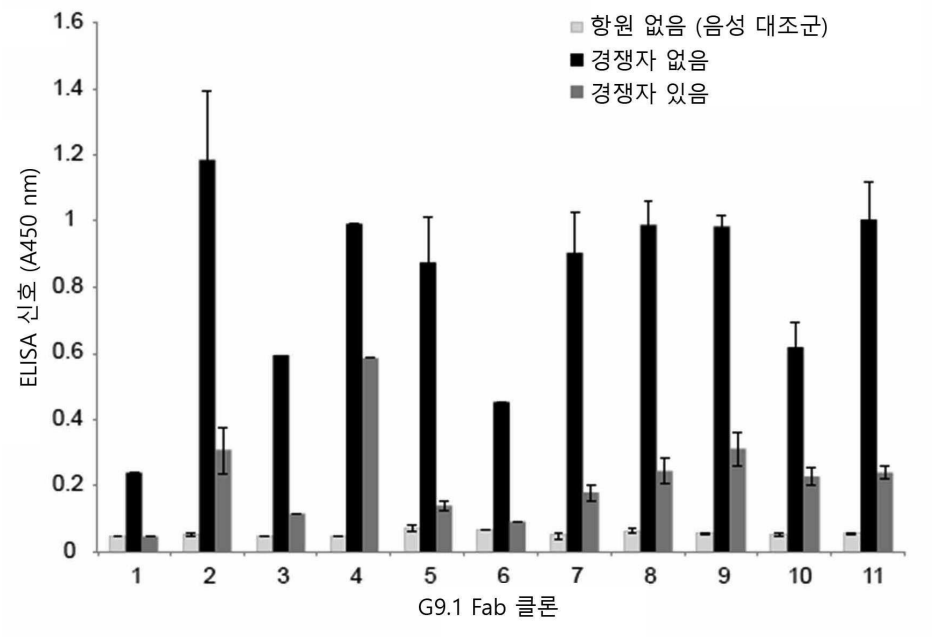
### 도면1b


항원 없음 (음성 대조군)
경쟁자(competitor) 없음
경쟁자 있음
ELISA 신호 (A450 nm)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
G9.2 Fab 클론

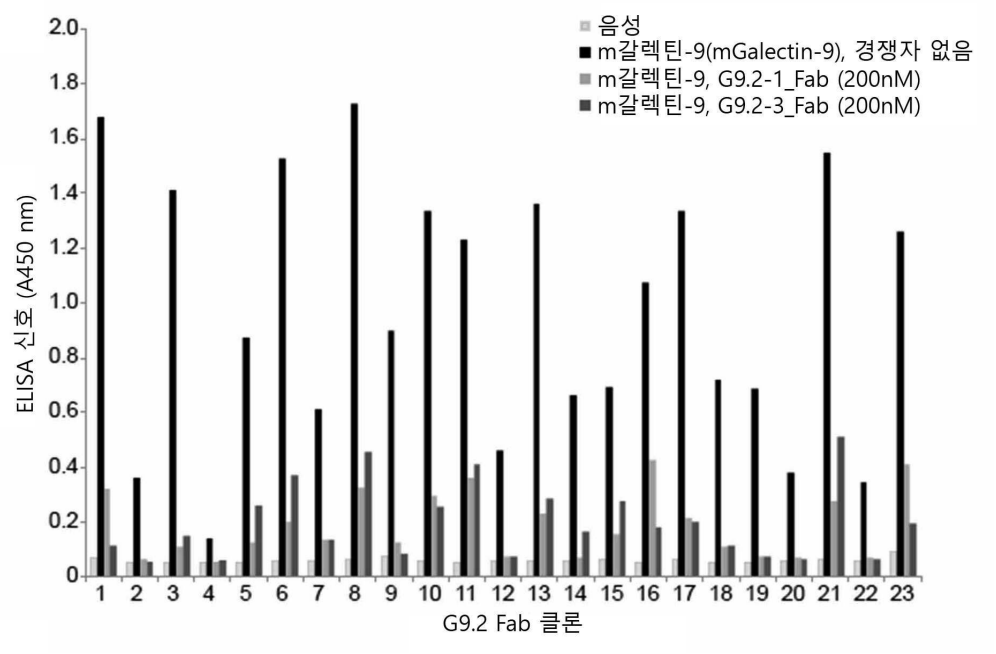
도면2a


항원 없음 (음성 대조군)
인간 갈렉틴-9 CRD1
마우스 갈렉틴-9
ELISA 신호 (A450 nm)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
G9.1 Fab 클론

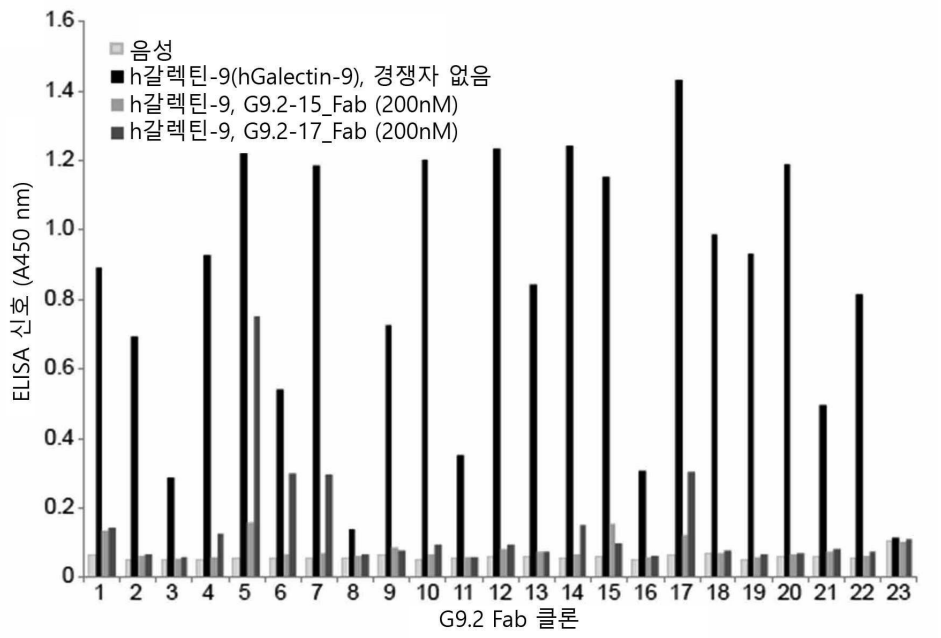
도면2b


항원 없음 (음성 대조군)
경쟁자 없음
경쟁자 있음
ELISA 신호 (A450 nm)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
G9.1 Fab 클론

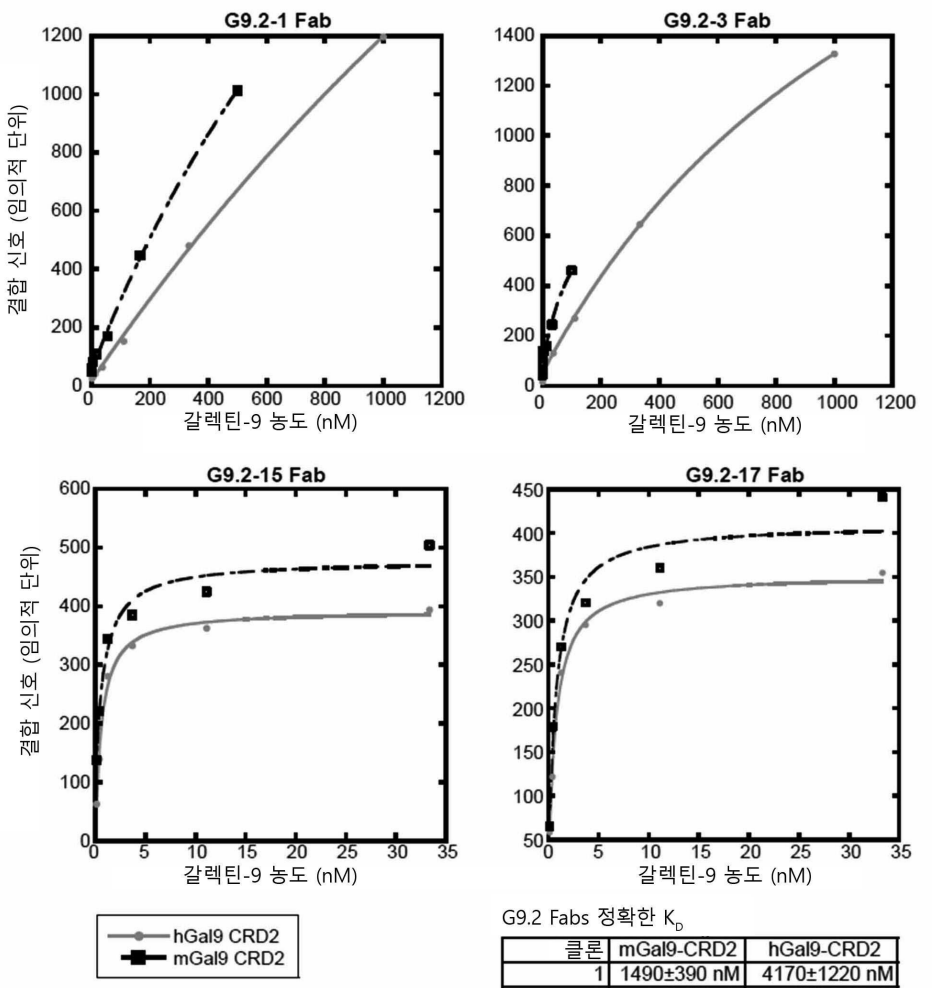
도면3a


음성
m갈렉틴-9(mGalectin-9), 경쟁자 없음
m갈렉틴-9, G9.2-1_Fab (200nM)
m갈렉틴-9, G9.2-3_Fab (200nM)
ELISA 신호 (A450 nm)
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
G9.2 Fab 클론

도면3b


음성
h갈렉틴-9(hGalectin-9), 경쟁자 없음
h갈렉틴-9, G9.2-15_Fab (200nM)
h갈렉틴-9, G9.2-17_Fab (200nM)
ELISA 신호 (A450 nm)
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
G9.2 Fab 클론

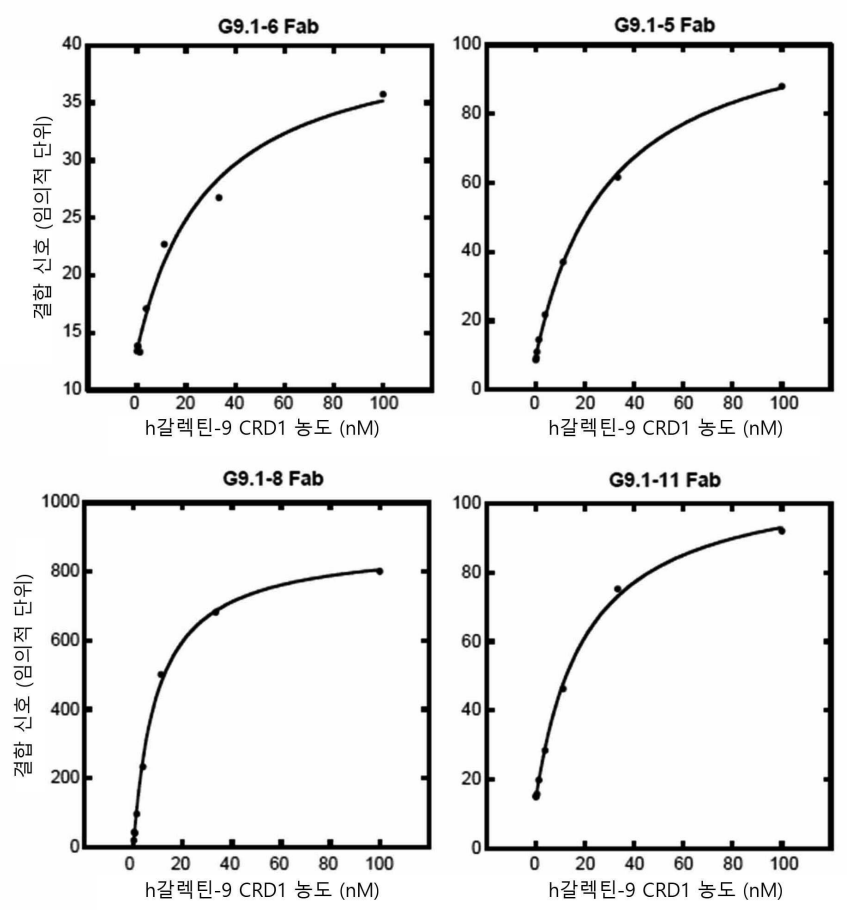
도면4




G9.2 Fabs 정확한 $K_D$

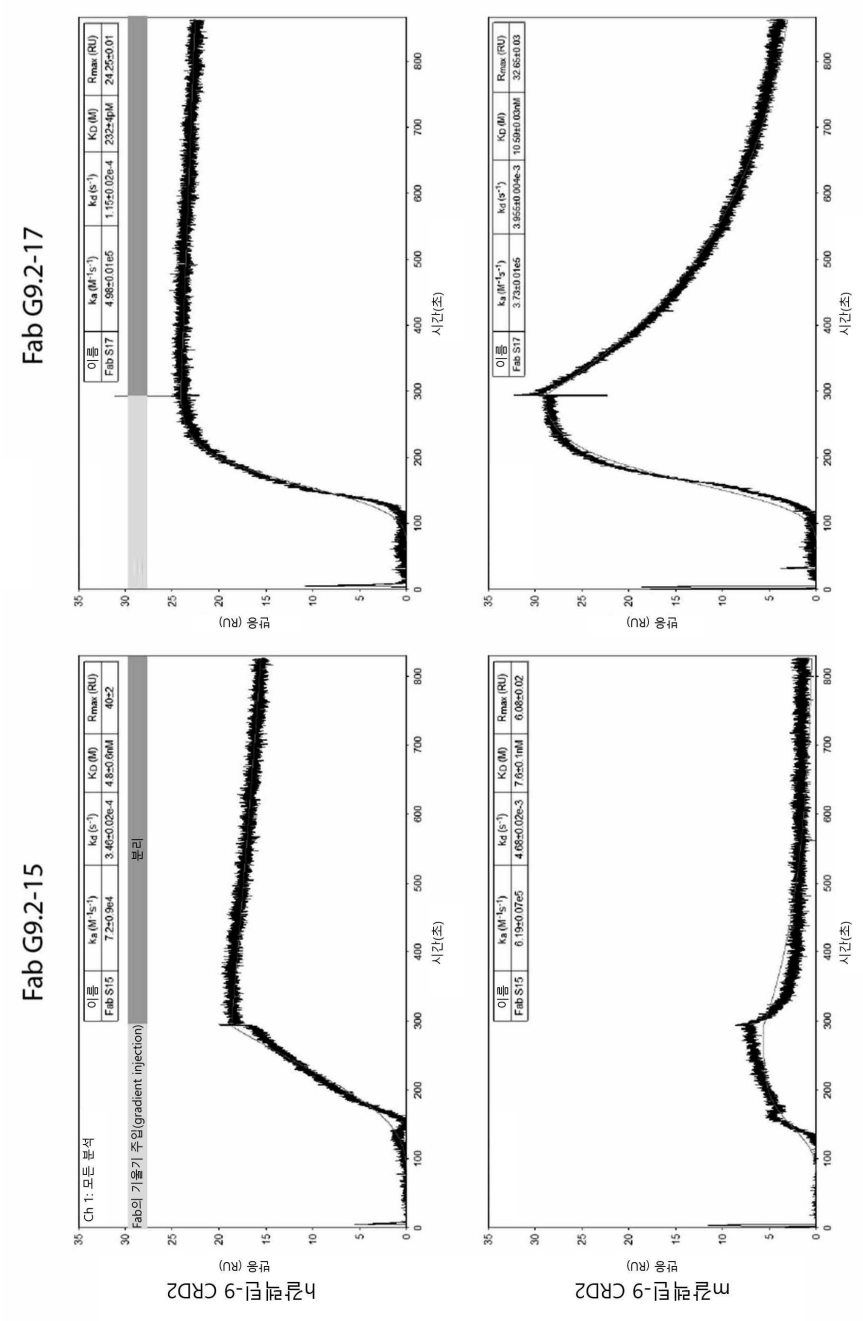
| 클론 | mGal9-CRD2 | hGal9-CRD2 |
|---|---|---|
| 1 | 1490±390 nM | 4170±1220 nM |
| 3 | 122±89 nM | 1380±210nM |
| 15 | 0.65±0.16 nM | 0.71±0.39 nM |
| 17 | 0.55±0.14 nM | 0.76±0.39 nM |

도면5

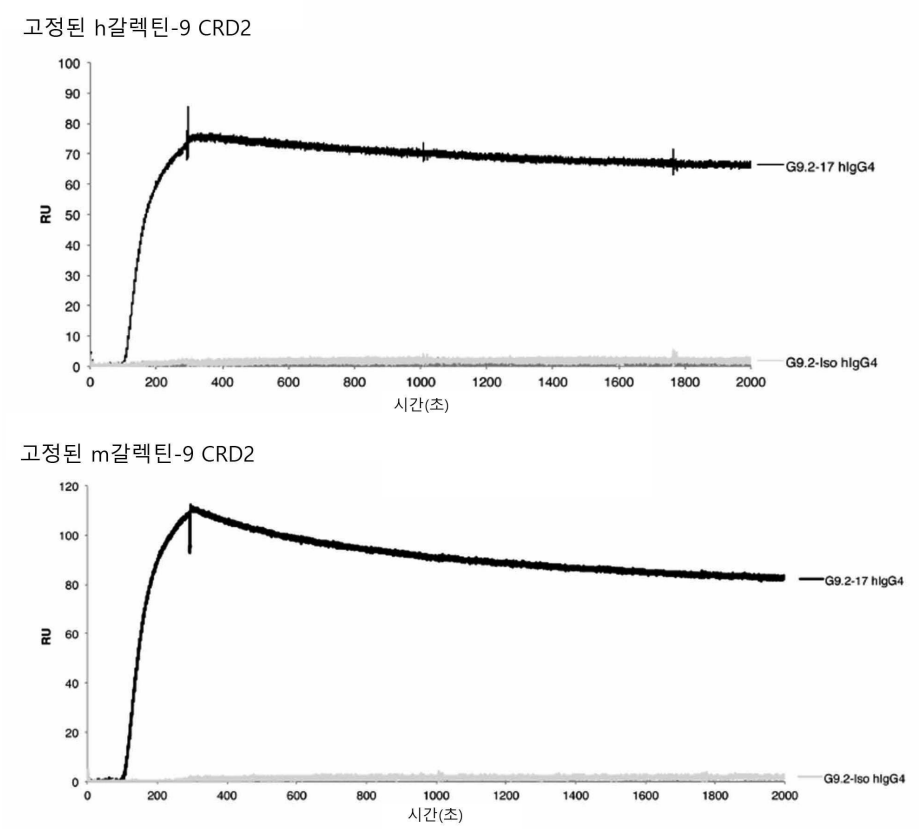



| G9.2 Fabs 정확한 $K_D$ | |
|---|---|
| 클론 | hGal9-2 |
| 5 | 30.4±2.1 nM |
| 6 | 29.2±8.5 nM |
| 8 | 9.8±1.0 nM |
| 11 | 20.4±1.7 nM |

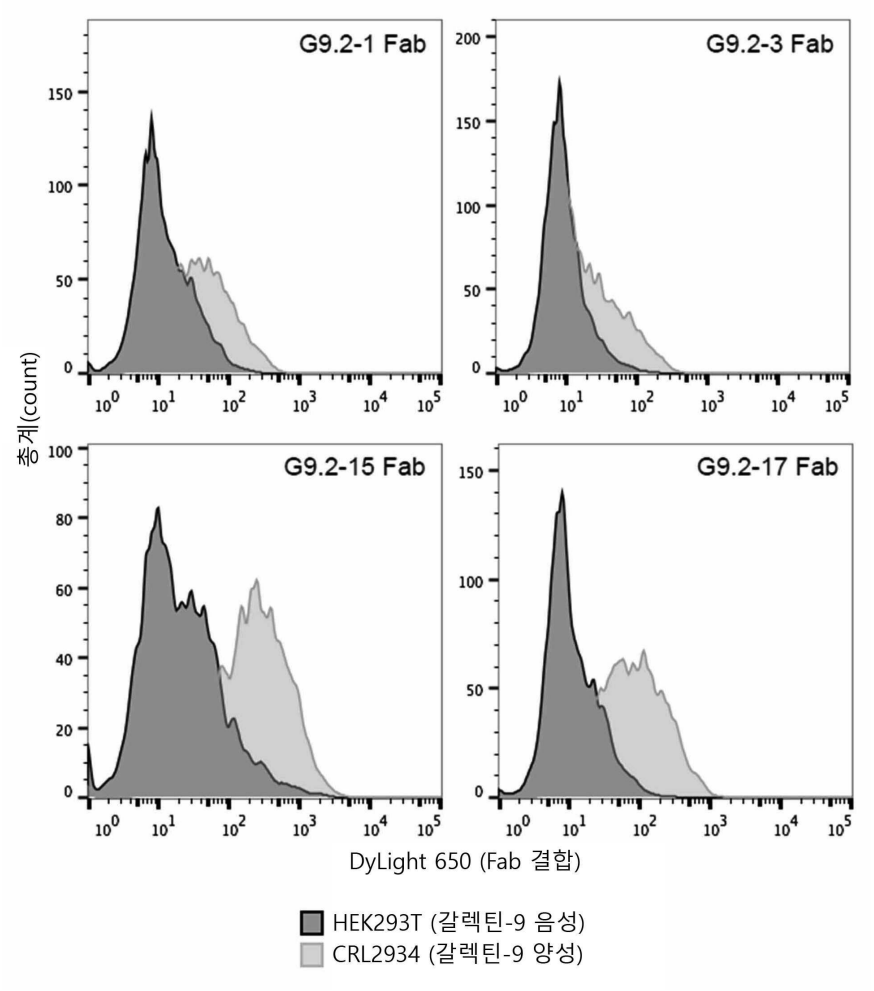
도면6


Fab G9.2-17
Fab G9.2-15
Ch 1: 모드 분석
이름 | ka (M-1s-1) | kd (s-1) | KD (M) | Rmax (RU)
Fab S17 | 4.98e+0.01e6 | 1.15e+0.02e-4 | 232e+6pM | 24.25e+0.01
Fab S15 | 7.2e+0.9e4 | 3.46e+0.02e-4 | 4.8e+0.0nM | 40e+2
Fab의 기울기 주입(gradient injection)
분리
이름 | ka (M-1s-1) | kd (s-1) | KD (M) | Rmax (RU)
Fab S17 | 3.73e+0.01e6 | 3.95e+0.04e-3 | 10.58e+0.02nM | 32.65e+0.03
Fab S15 | 6.19e+0.07e5 | 4.68e+0.02e-3 | 7.6e+0.1mM | 6.08e+0.02
응답 (RU)
시간(초)
h갈렉틴-9 CRD2
m갈렉틴-9 CRD2

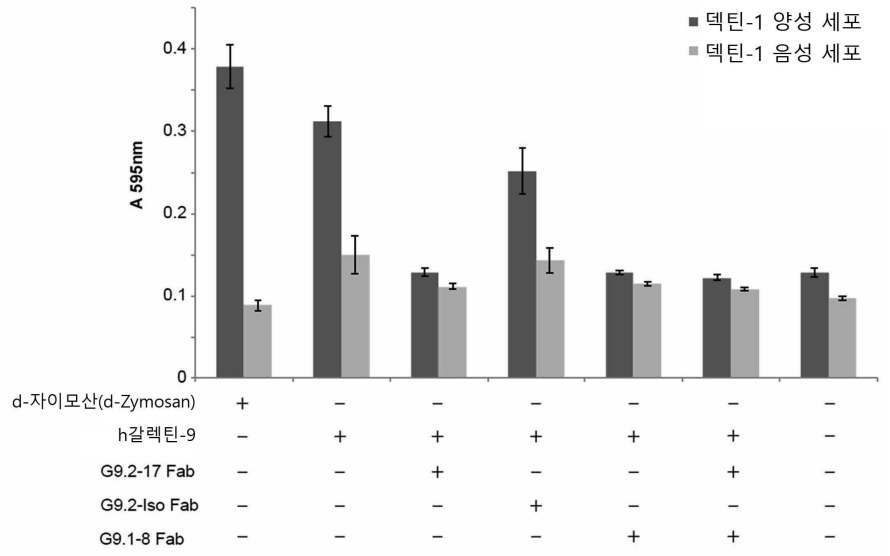
도면7


고정된 h갈렉틴-9 CRD2
RU
시간(초)
G9.2-17 hIgG4
G9.2-Iso hIgG4
고정된 m갈렉틴-9 CRD2
RU
시간(초)
G9.2-17 hIgG4
G9.2-Iso hIgG4

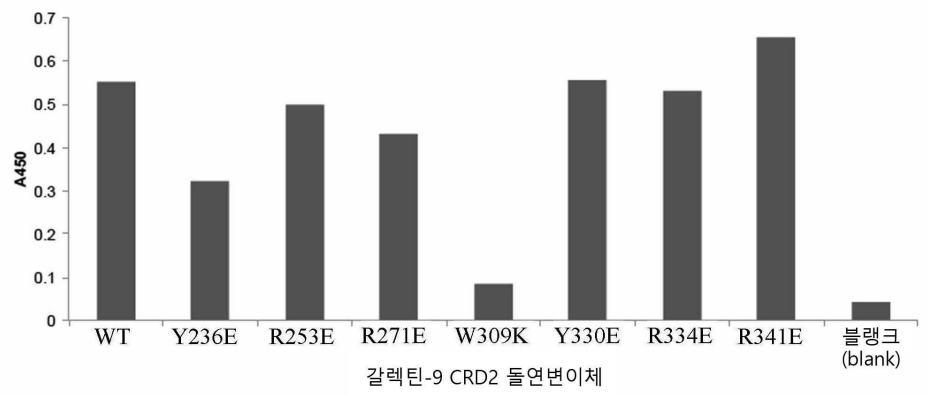
도면8


G9.2-1 Fab
G9.2-3 Fab
G9.2-15 Fab
G9.2-17 Fab
총계(count)
DyLight 650 (Fab 결합)
HEK293T (갈렉틴-9 음성)
CRL2934 (갈렉틴-9 양성)

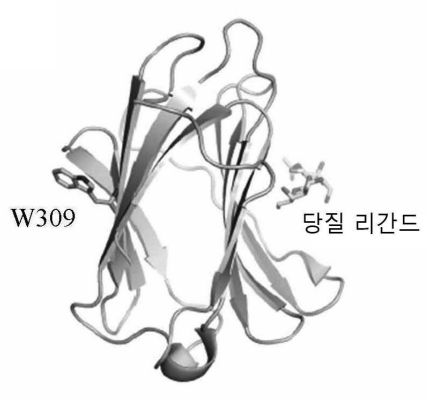
도면9


덱틴-1 양성 세포
덱틴-1 음성 세포
A 595nm
d-자이모산(d-Zymosan)
h갈렉틴-9
G9.2-17 Fab
G9.2-Iso Fab
G9.1-8 Fab

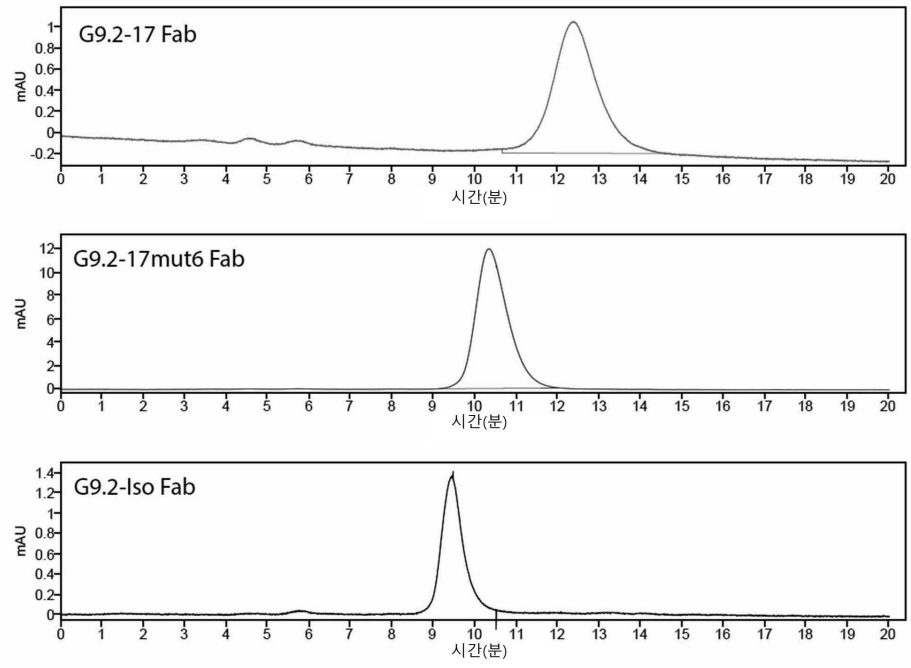
도면10a



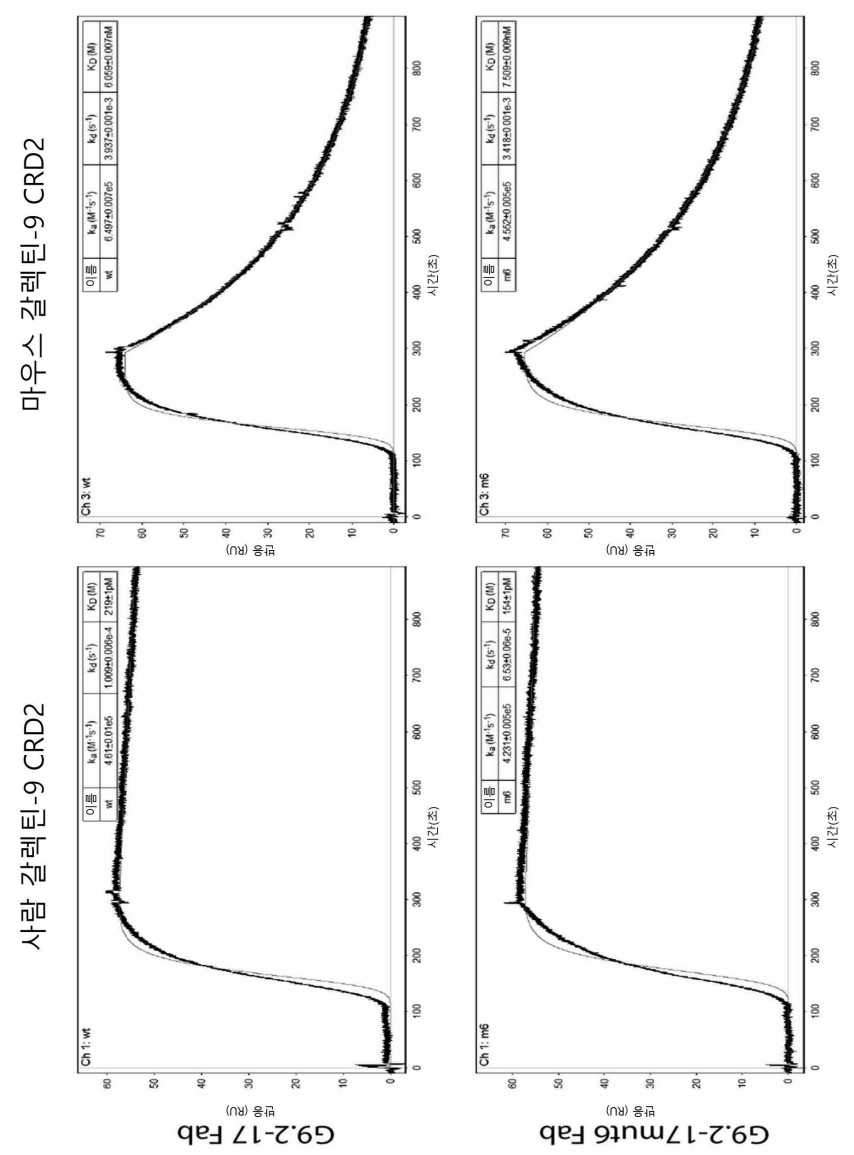

도면10b



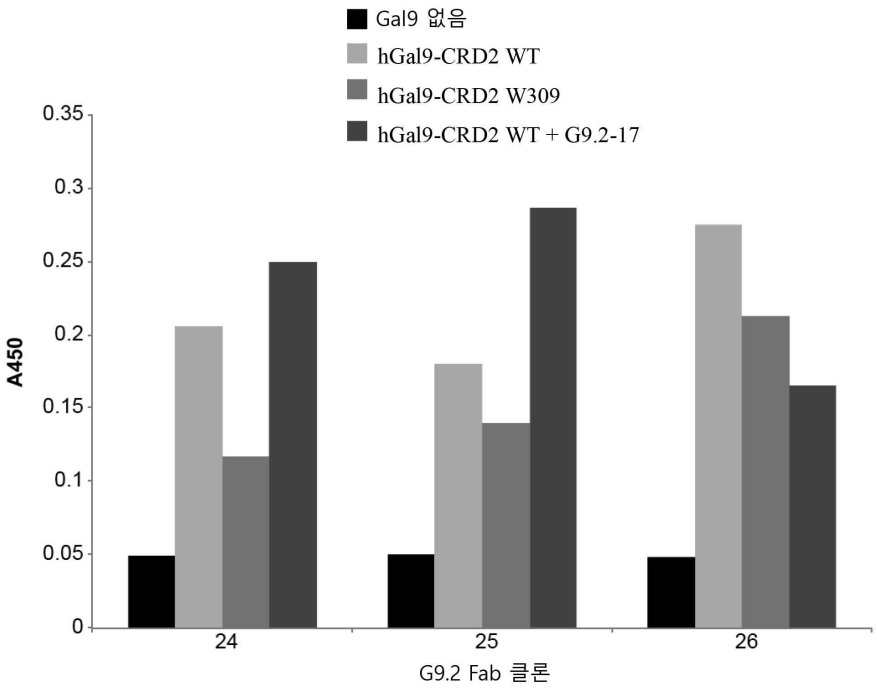

도면11



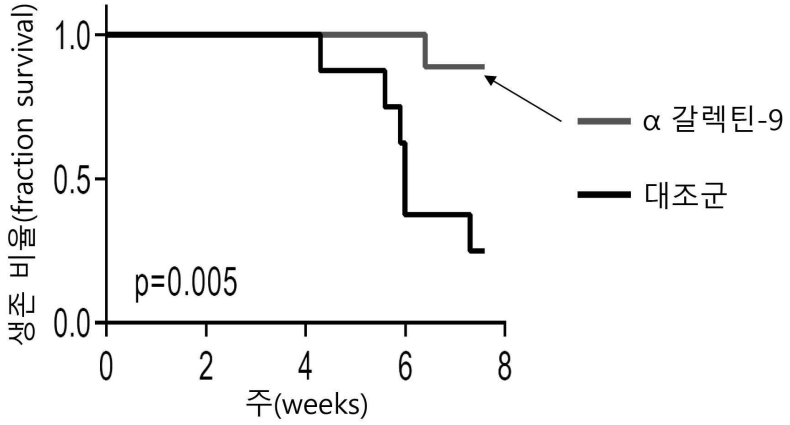
도면12


사람 갈렉틴-9 CRD2
마우스 갈렉틴-9 CRD2
G9.2-17 Fab
G9.2-17mut6 Fab
Ch 1: wt
Ch 3: wt
Ch 1: m6
Ch 3: m6
이름
wt
m6
$k_a$ ($M^{-1}s^{-1}$)
$k_d$ ($s^{-1}$)
$K_D$ (M)
4.61±0.01e5
1.009±0.006e-4
219±1pM
6.497±0.007e5
3.937±0.001e-3
6.059±0.007nM
4.231±0.005e5
6.53±0.06e-5
154±1pM
4.552±0.005e5
3.418±0.001e-3
7.509±0.009nM
반응 (RU)
시간(초)

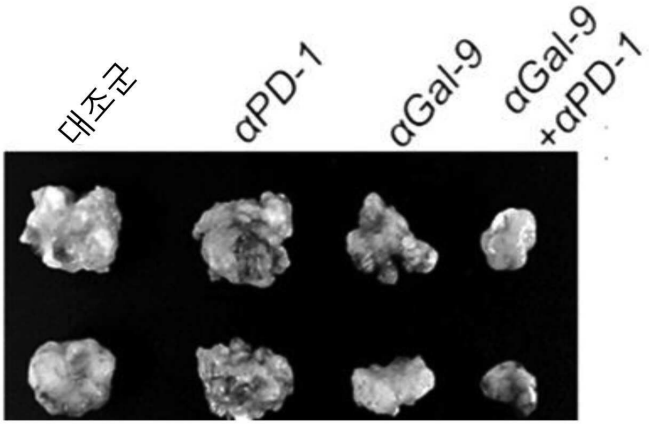
도면13


Gal9 없음
hGal9-CRD2 WT
hGal9-CRD2 W309
hGal9-CRD2 WT + G9.2-17
A450
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
24
25
26
G9.2 Fab 클론

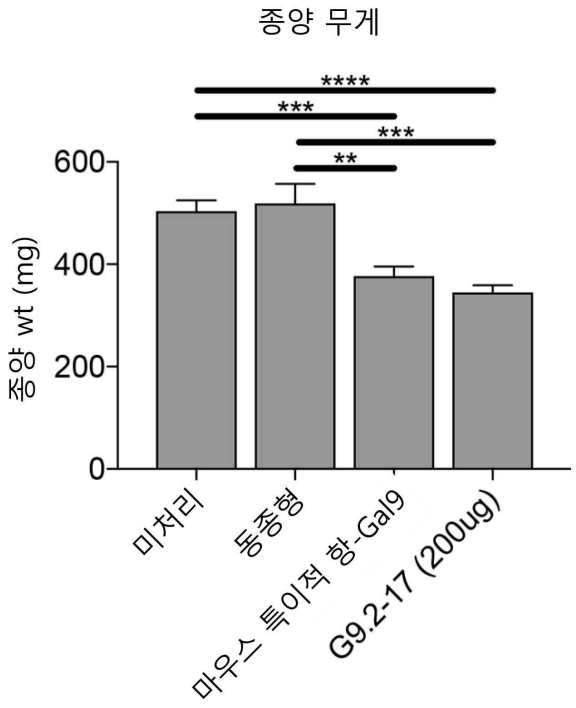
도면14


생존 비율(fraction survival)
1.0
0.5
0.0
p=0.005
0
2
4
6
8
주(weeks)
α 갈렉틴-9
대조군

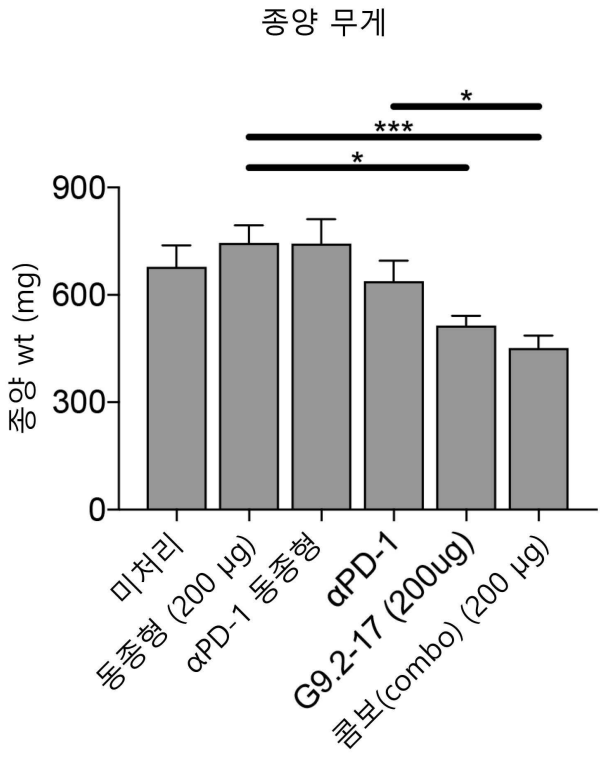
도면15


대조군
αPD-1
αGal-9
αGal-9
+αPD-1

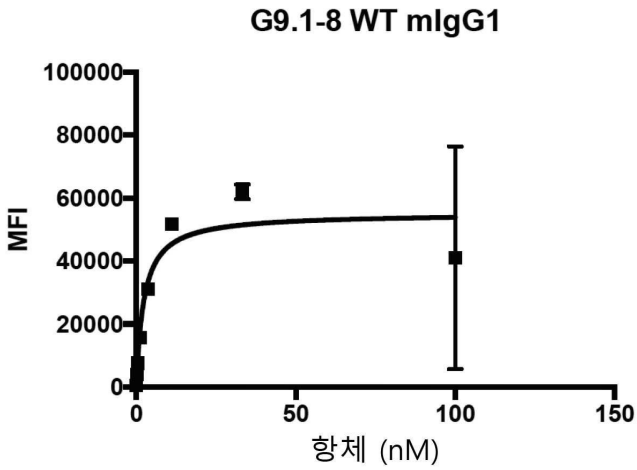
도면16


종양 무게
****
***
***
**
600
400
200
0
종양 wt (mg)
미처리
동종형
마우스 특이적 항-Gal9
G9.2-17 (200ug)

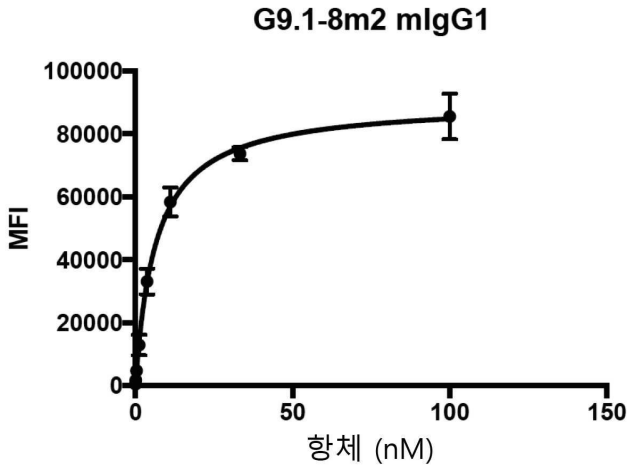
도면17


종양 무게
*
***
*
900
600
300
0
종양 wt (mg)
미처리
동종형 (200 μg)
αPD-1 동종형
αPD-1
G9.2-17 (200ug)
콤보(combo) (200 μg)

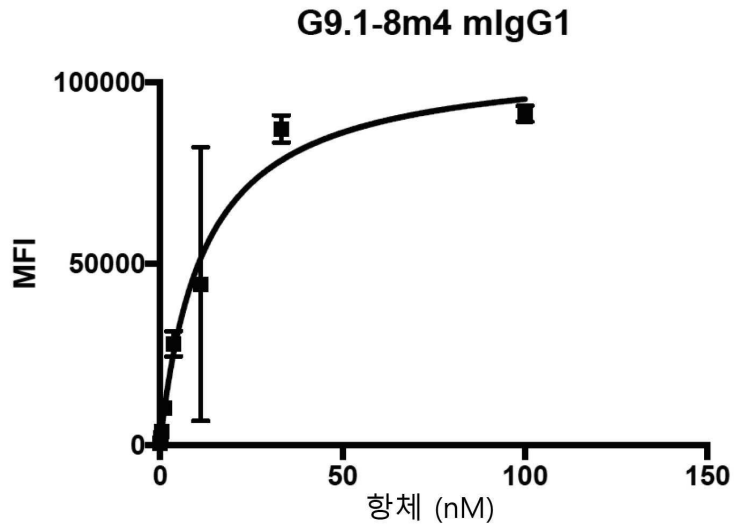
도면18a


G9.1-8 WT mIgG1
100000
80000
60000
40000
20000
0
MFI
0
50
100
150
항체 (nM)

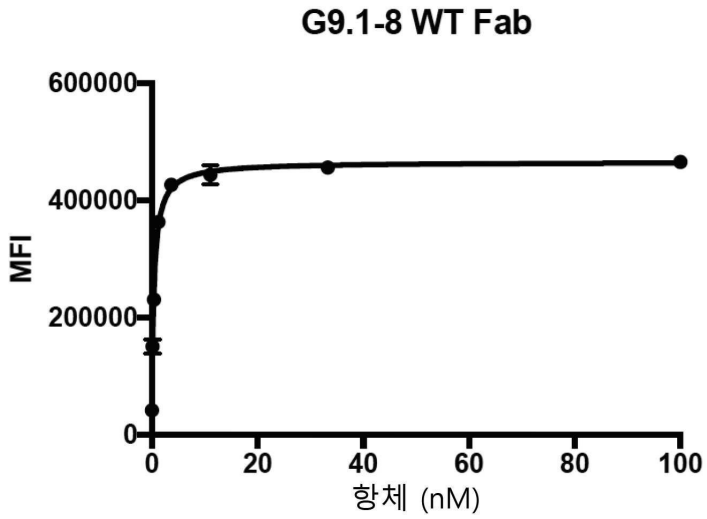
도면18b


G9.1-8m2 mIgG1
MFI
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
50
100
150
항체 (nM)

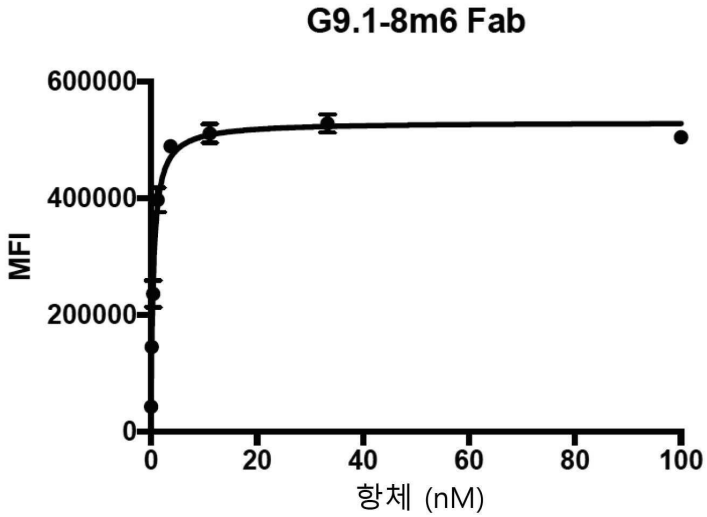
도면18c


G9.1-8m4 mIgG1
MFI
100000
50000
0
0
50
100
150
항체 (nM)

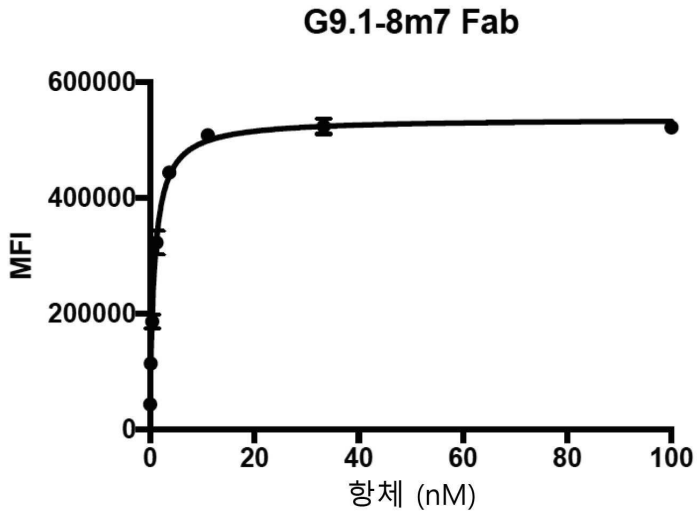
도면19a


G9.1-8 WT Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
80
100
항체 (nM)

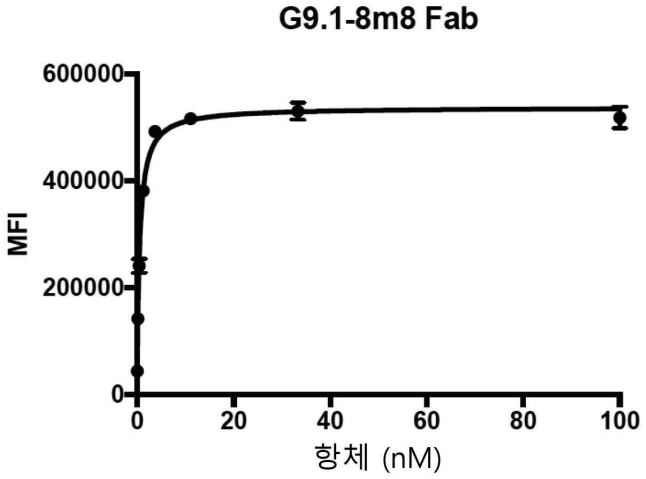
도면19b


G9.1-8m6 Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
80
100
항체 (nM)

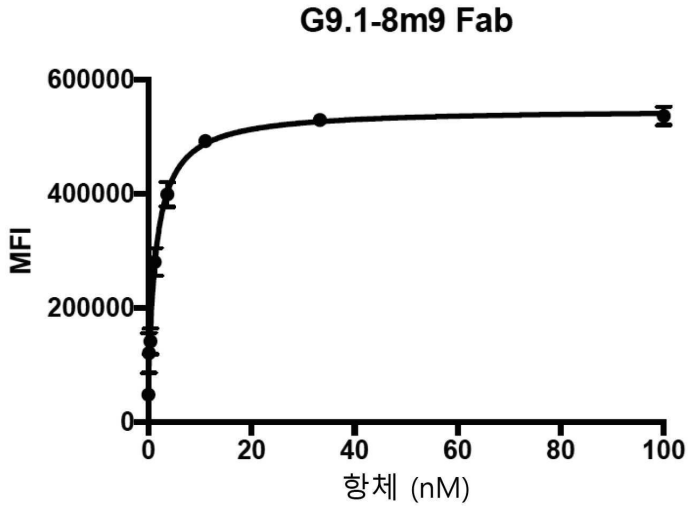
도면19c



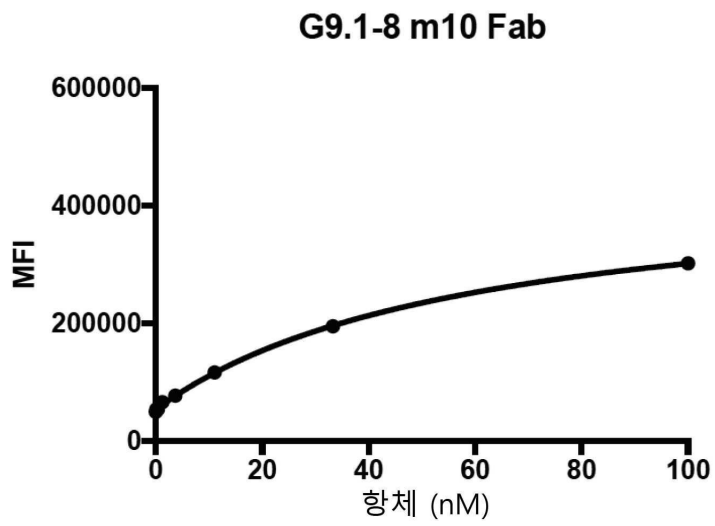

도면19d



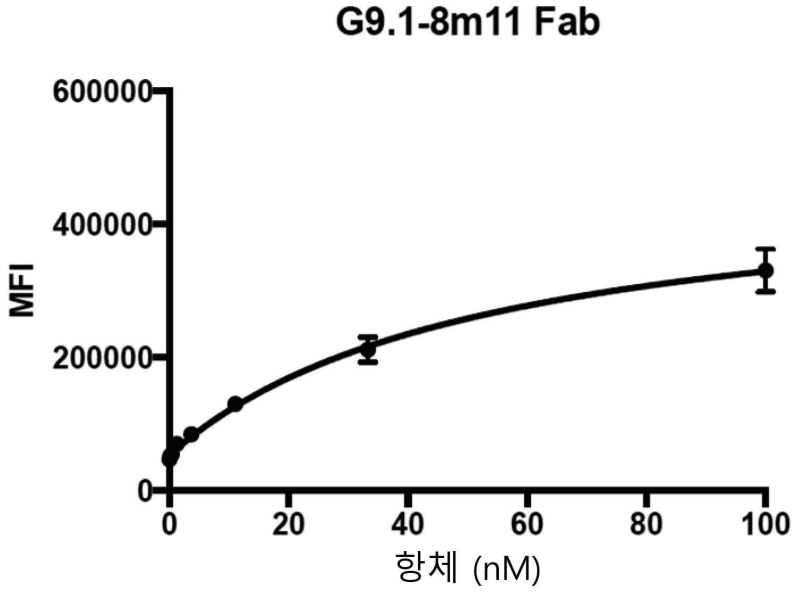

도면19e



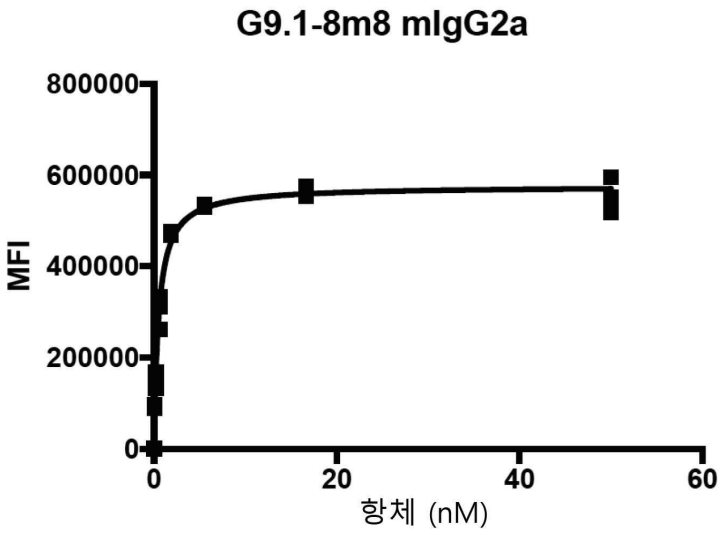
도면19f


G9.1-8 m10 Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
80
100
항체 (nM)

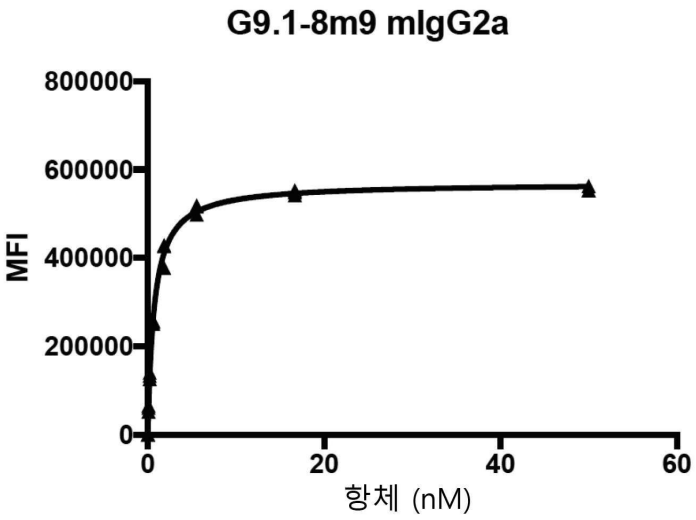
도면19g


G9.1-8m11 Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
80
100
항체 (nM)

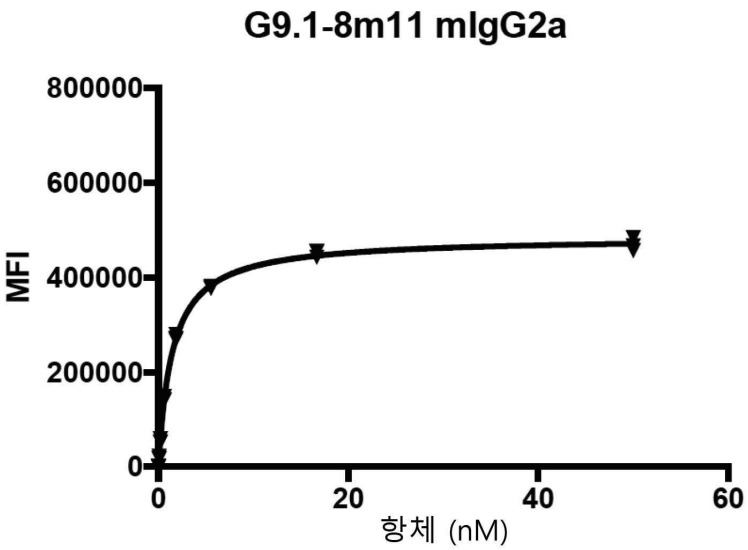
도면20a


G9.1-8m8 mIgG2a
800000
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

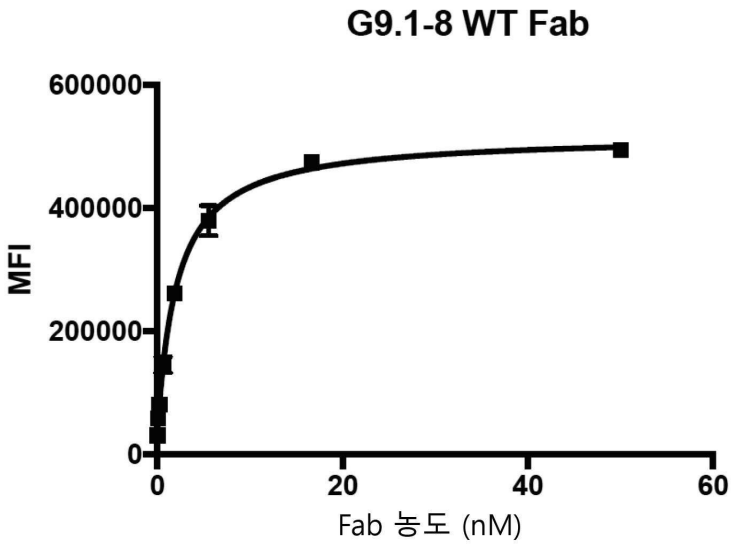
도면20b


G9.1-8m9 mIgG2a
800000
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

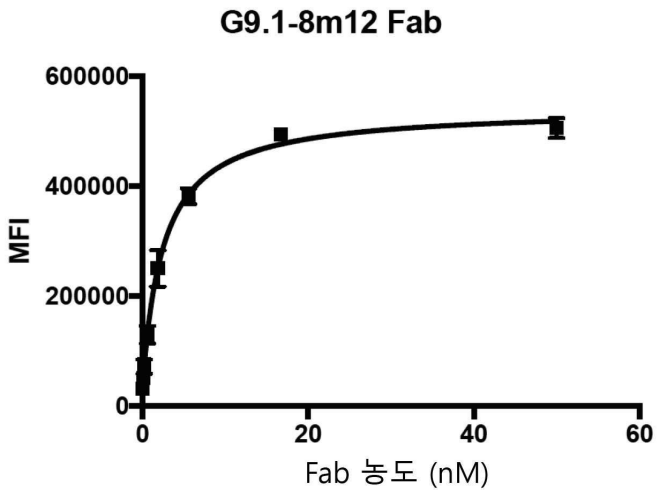
도면20c


G9.1-8m11 mIgG2a
800000
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

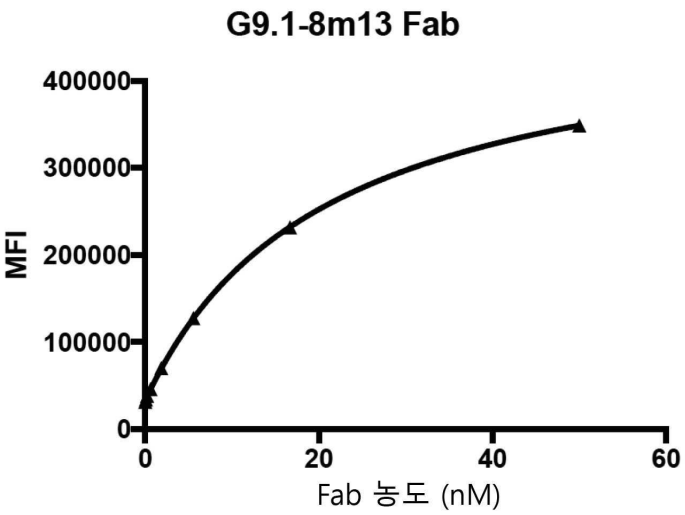
도면21a


G9.1-8 WT Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
Fab 농도 (nM)

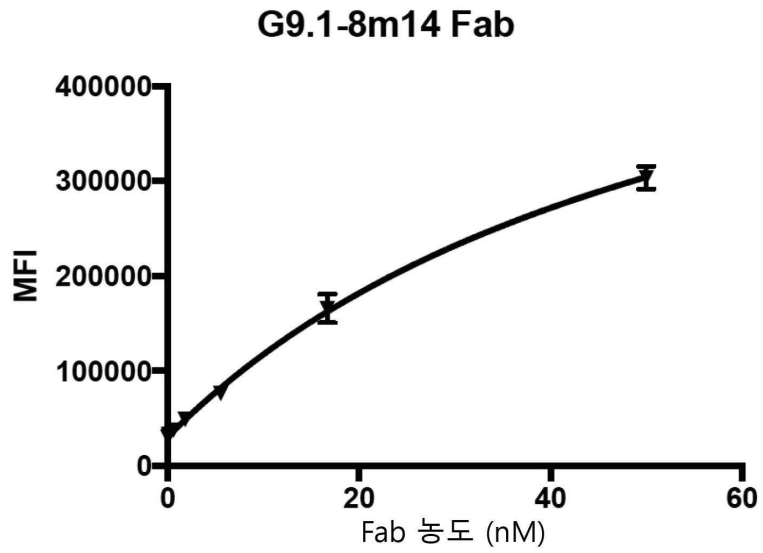
도면21b


G9.1-8m12 Fab
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
Fab 농도 (nM)

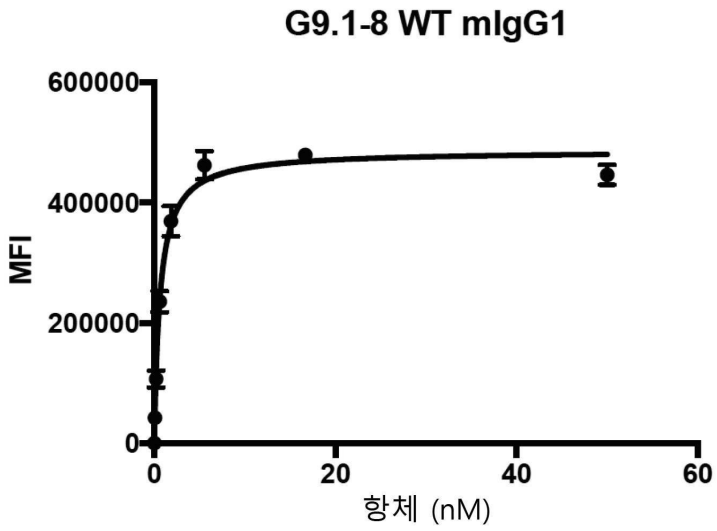
도면21c


G9.1-8m13 Fab
400000
300000
200000
100000
0
MFI
0
20
40
60
Fab 농도 (nM)

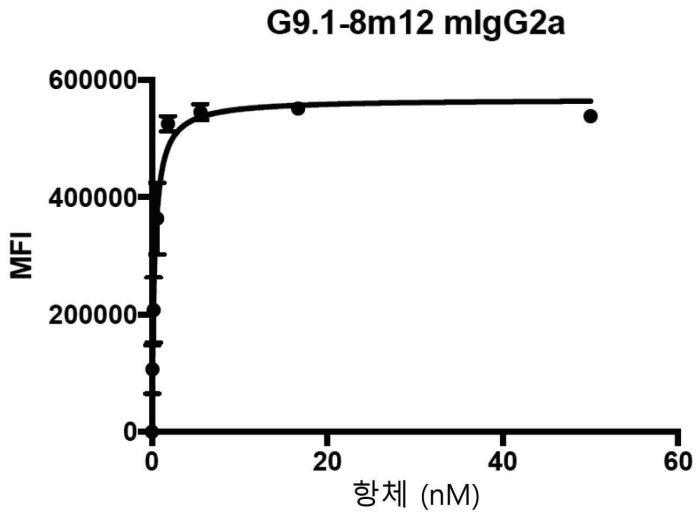
도면21d


G9.1-8m14 Fab
400000
300000
200000
100000
0
MFI
0
20
40
60
Fab 농도 (nM)

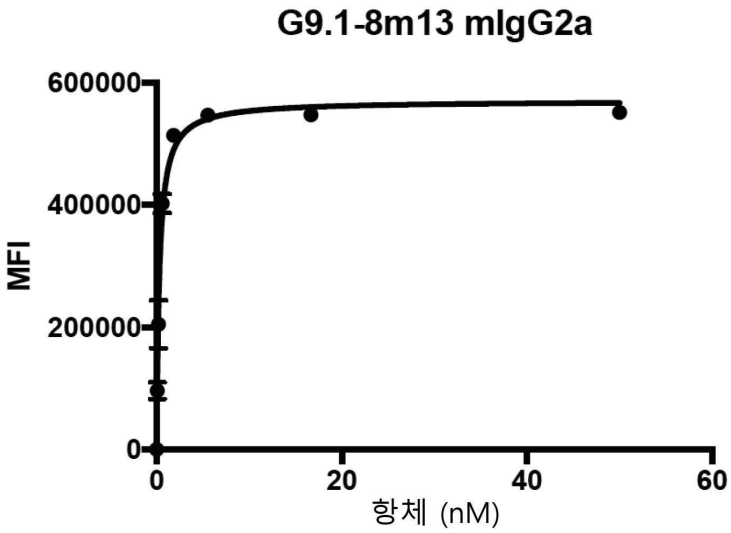
도면22a


G9.1-8 WT mIgG1
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

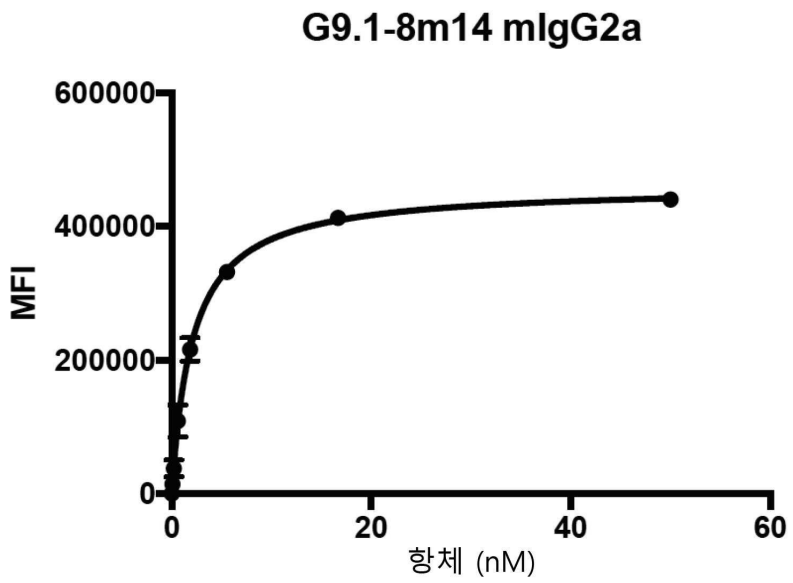
도면22b


G9.1-8m12 mIgG2a
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

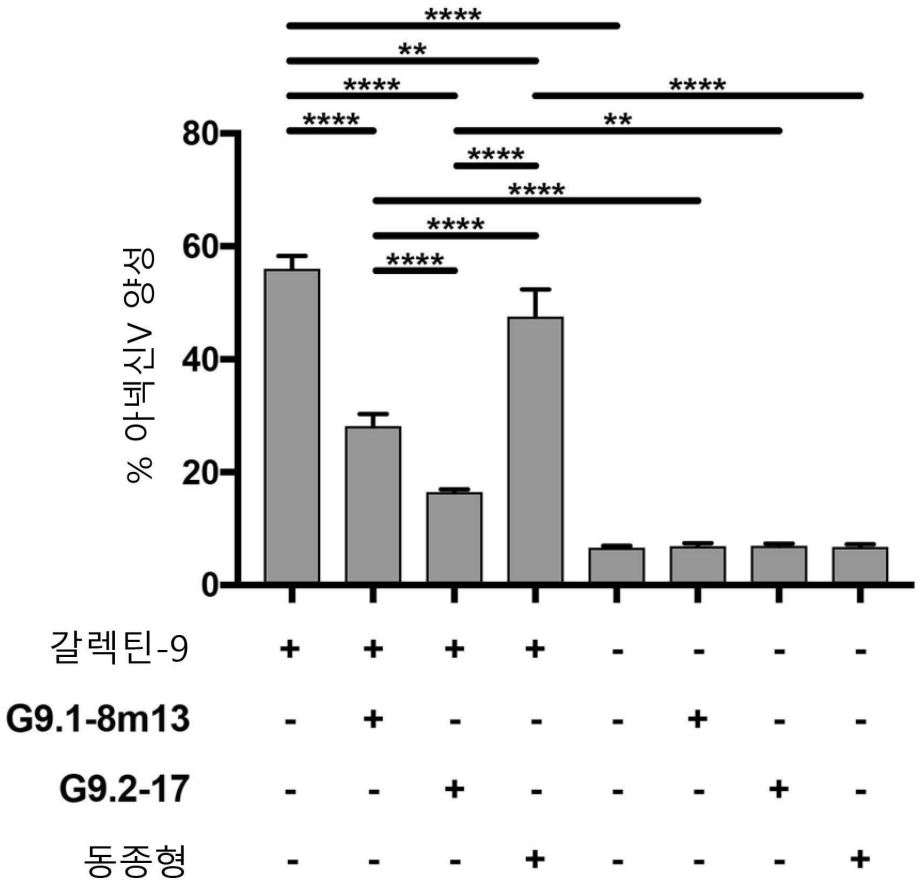
도면22c


G9.1-8m13 mIgG2a
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

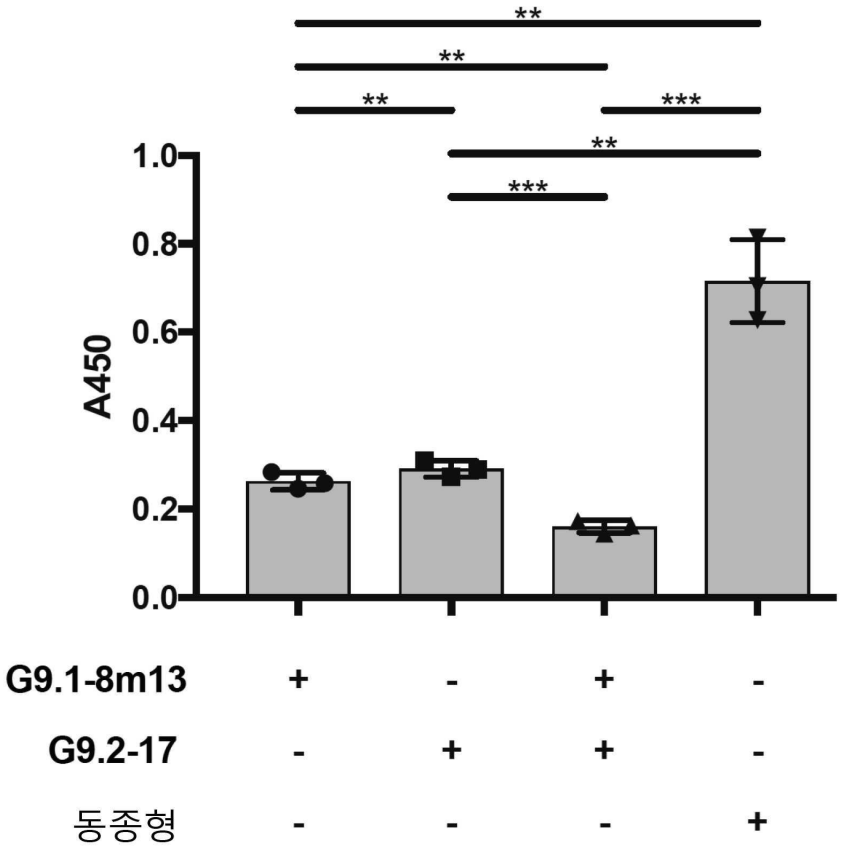
도면22d


G9.1-8m14 mIgG2a
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)

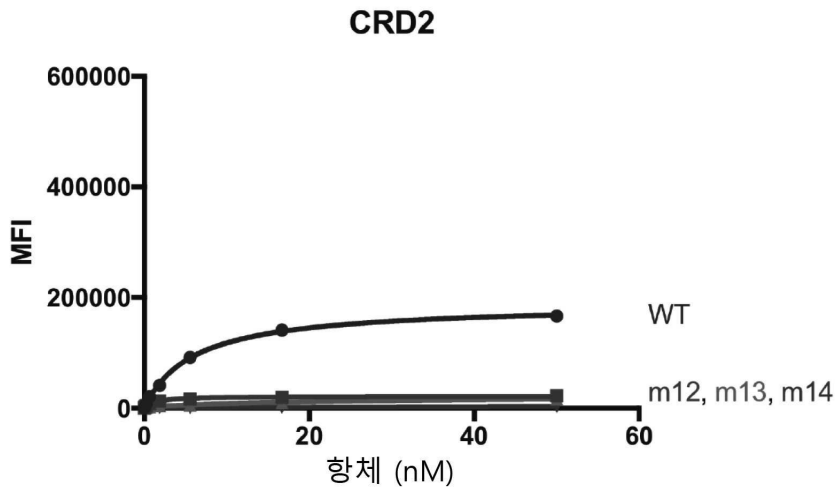
도면23


****
**
****
****
****
**
****
****
****
****
80
60
40
20
0
% 아넥신V 양성
갈렉틴-9 + + + + - - - -
G9.1-8m13 - + - - - + - -
G9.2-17 - - + - - - + -
동종형 - - - + - - - +

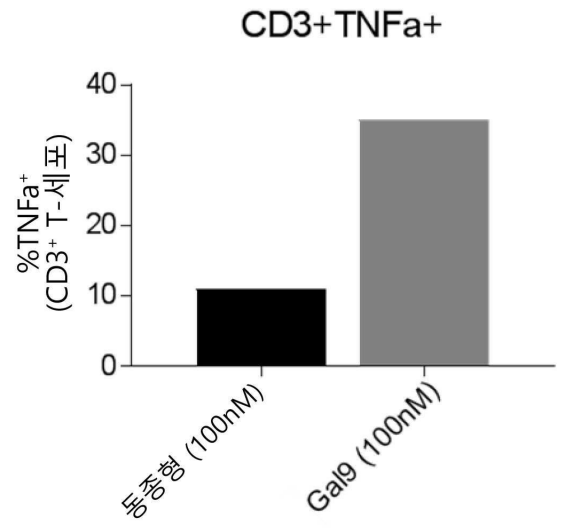
도면24


**
**
**
***
**
***
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
A450
G9.1-8m13 + - + -
G9.2-17 - + + -
동종형 - - - +

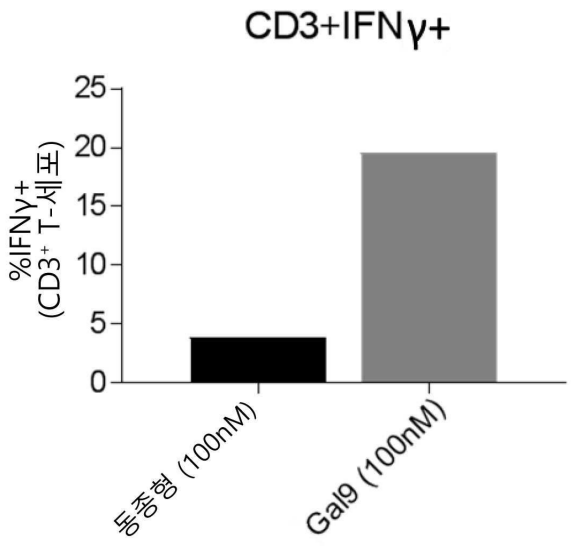
도면25


CRD2
600000
400000
200000
0
MFI
0
20
40
60
항체 (nM)
WT
m12, m13, m14

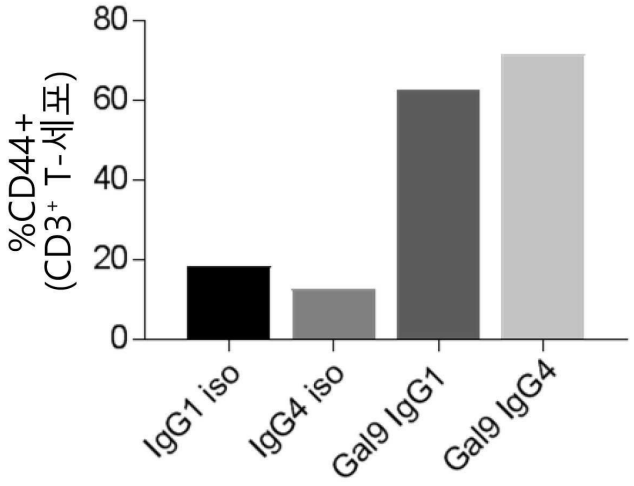
도면26a


CD3+TNFa+
%TNFa+ (CD3+ T-세포)
40
30
20
10
0
동종형 (100nM)
Gal9 (100nM)

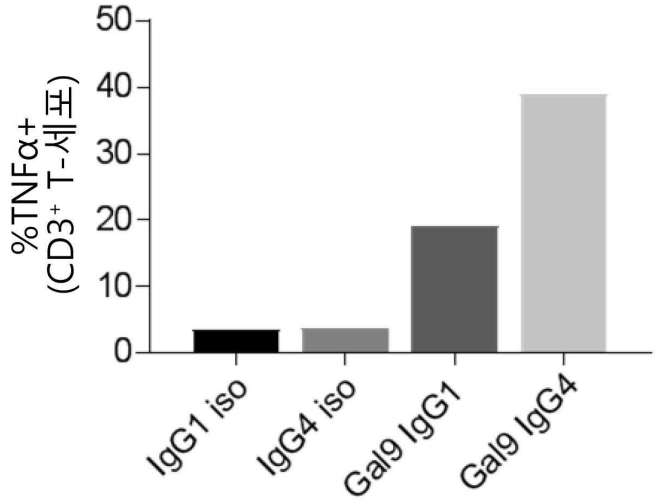
도면26b


CD3+IFNγ+
%IFNγ+ (CD3+ T-세포)
25
20
15
10
5
0
동종형 (100nM)
Gal9 (100nM)

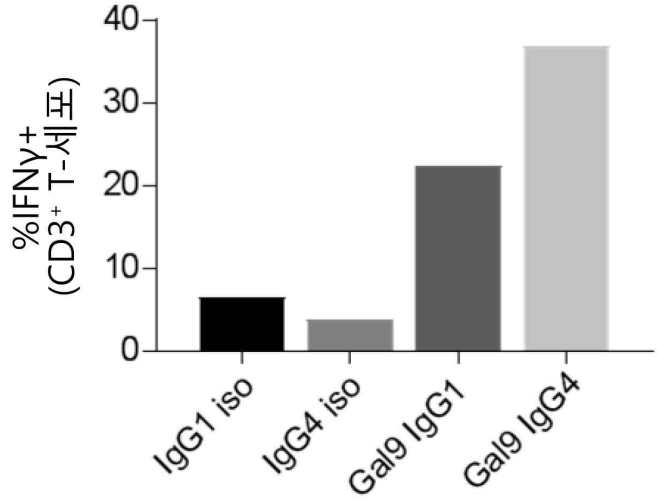
도면27a



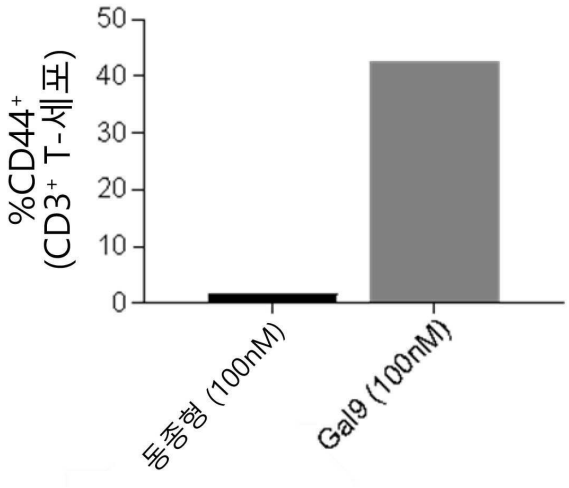

도면27b



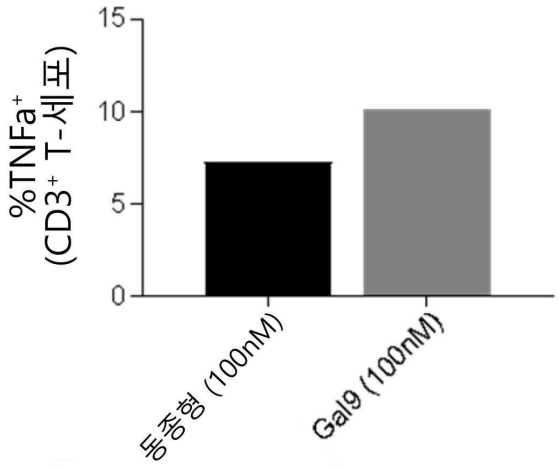

도면27c



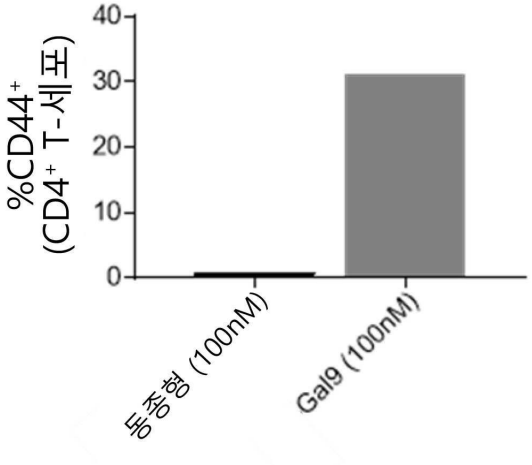
도면28a



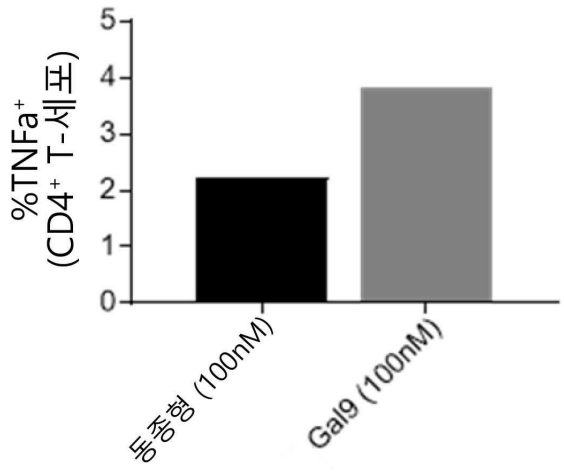

도면28b



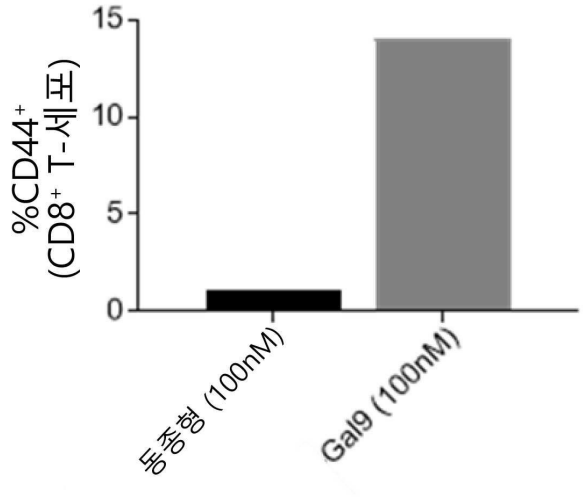

도면28c



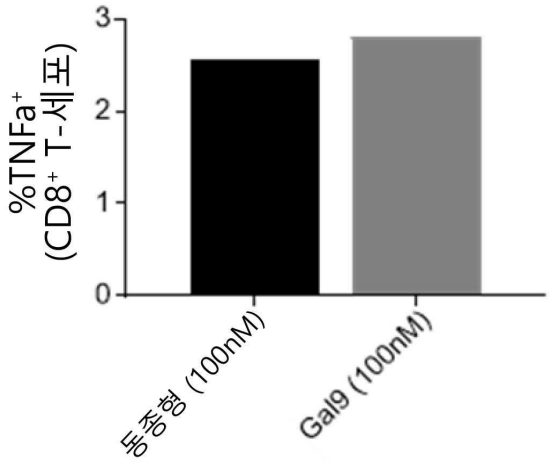
도면28d



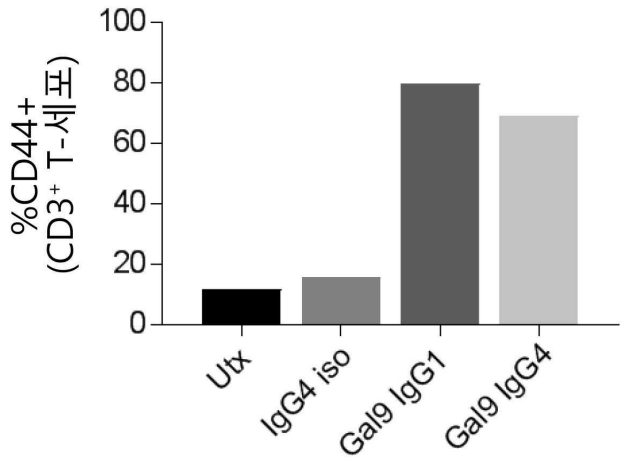

도면28e



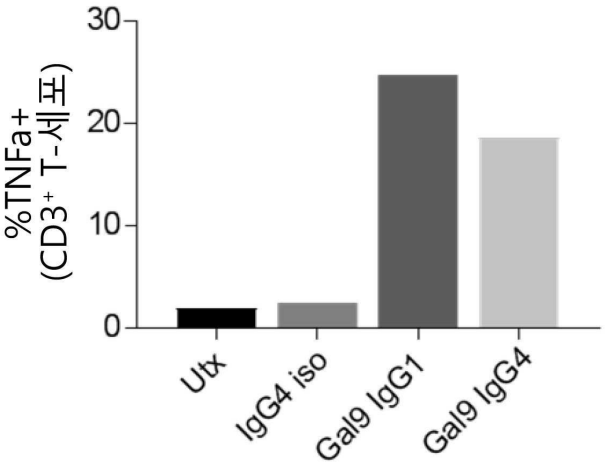

도면28f



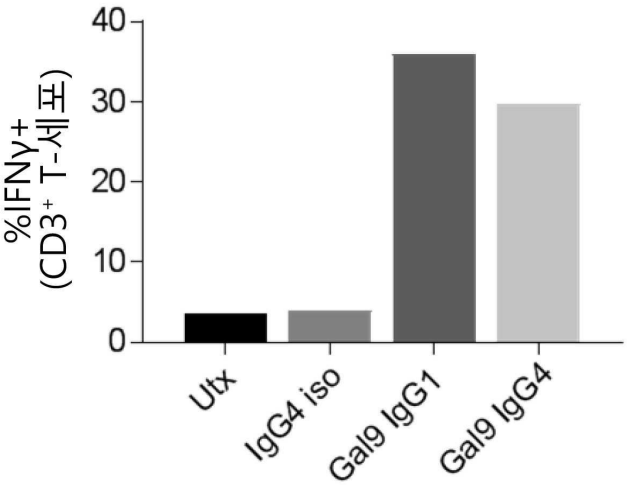
도면29a



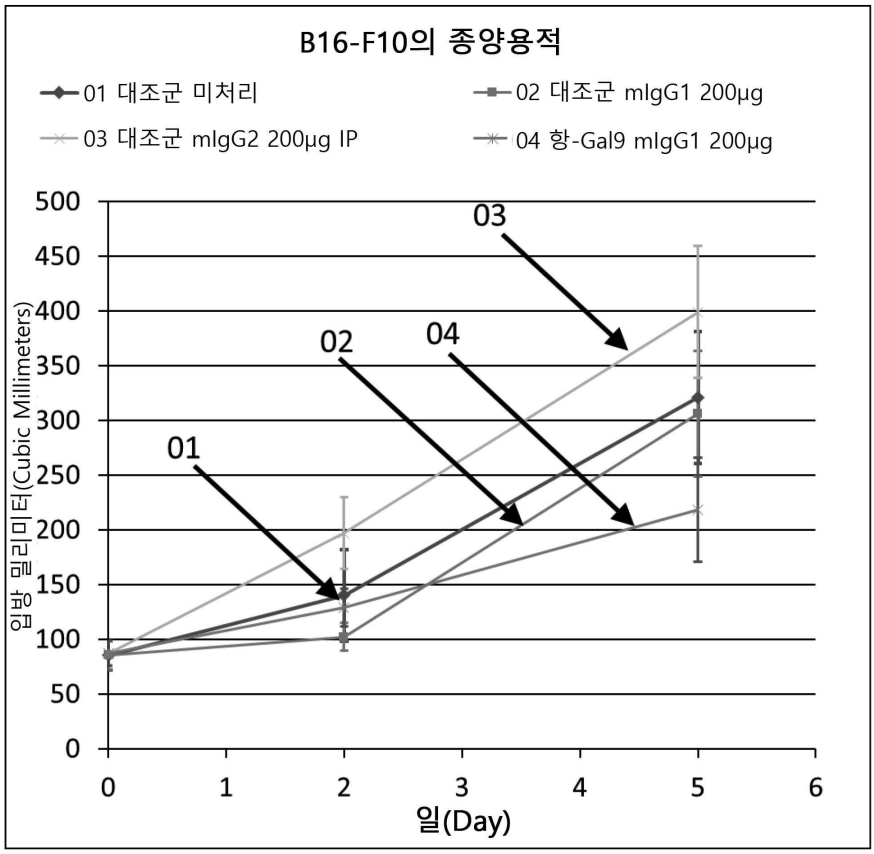

도면29b



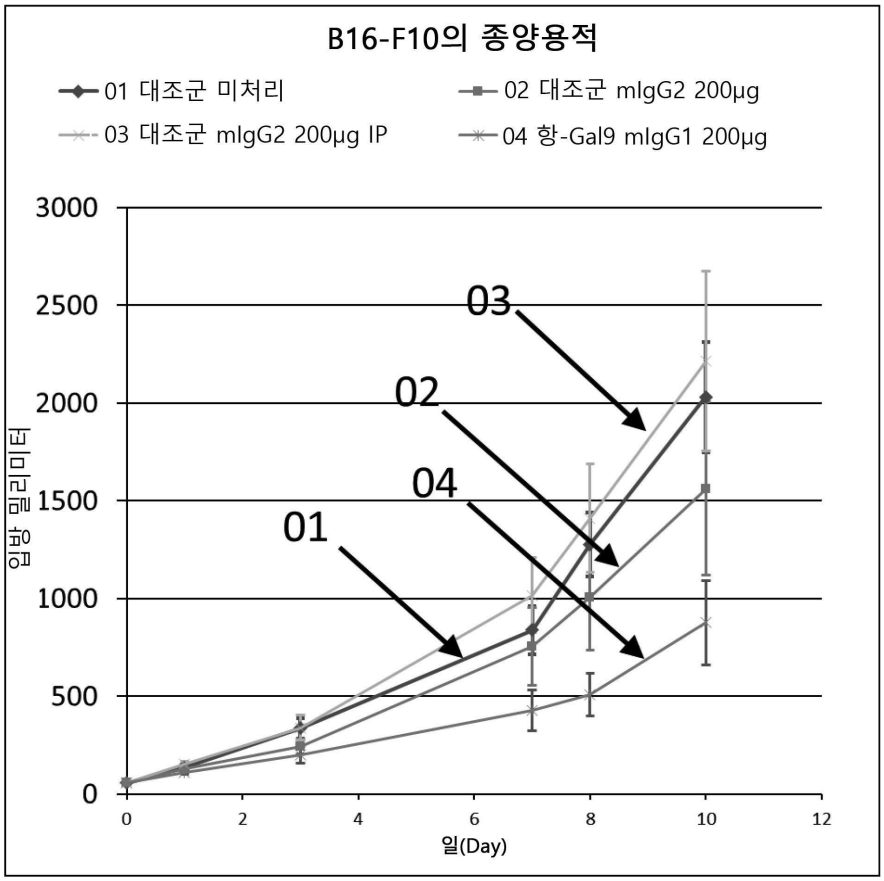

도면29c



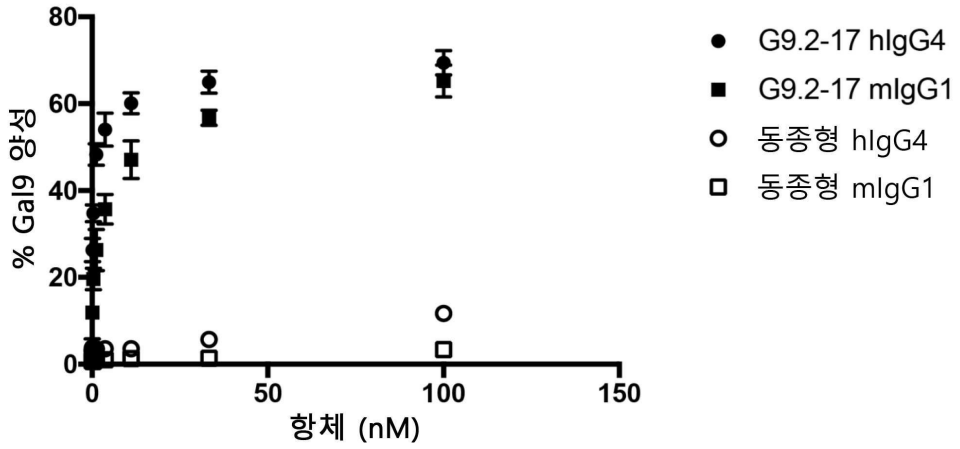
도면30


B16-F10의 종양용적
01 대조군 미처리
02 대조군 mIgG1 200μg
03 대조군 mIgG2 200μg IP
04 항-Gal9 mIgG1 200μg
입방 밀리미터(Cubic Millimeters)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
1
2
3
4
5
6
일(Day)
01
02
03
04

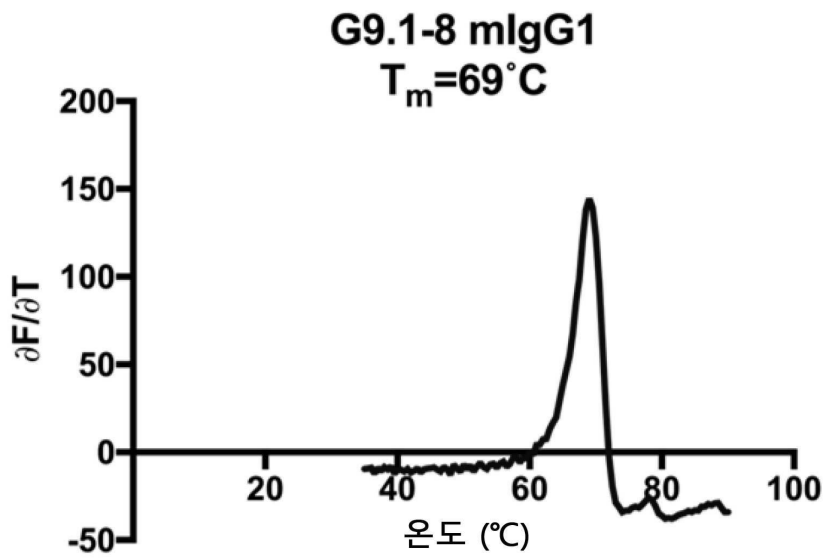
도면31


B16-F10의 종양용적
01 대조군 미처리
02 대조군 mIgG2 200μg
03 대조군 mIgG2 200μg IP
04 항-Gal9 mIgG1 200μg
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
일(Day)
03
02
04
01

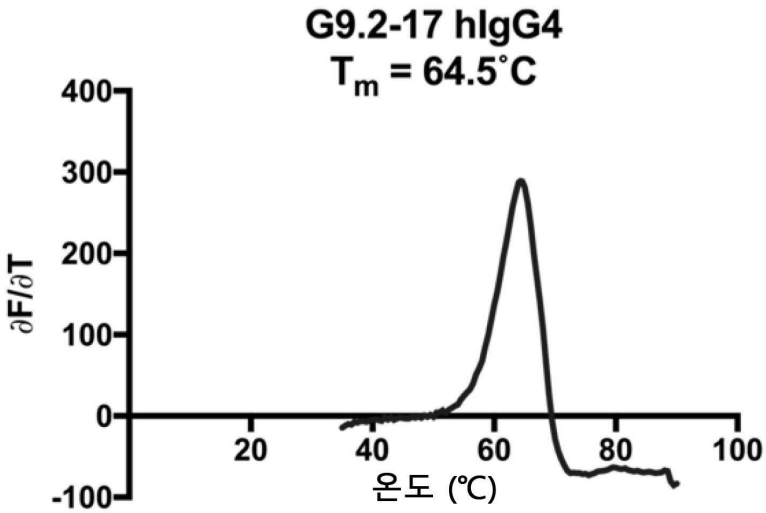
도면32


80
60
40
20
0
0
50
100
150
% Gal9 양성
항체 (nM)
G9.2-17 hIgG4
G9.2-17 mIgG1
동종형 hIgG4
동종형 mIgG1

도면33a




도면33b




서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> New York University

Puretech Health, LLC.

<120> ANTI-GALECTIN-9 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 058636.00170

<140> Not Yet Assigned

<141> 2018-10-29

<150> US 62/736,317

<151> 2018-09-25

<150> US 62/665,175

<151> 2018-05-01

<150> US 62/578,111

<151> 2017-10-27

<160> 468

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 355

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Gln Thr Gly Phe Ser Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly

85 90 95

Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val

100 105 110

Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Pro Phe Ser Gln Pro Val Cys Phe Pro Pro Arg Pro Arg Gly
165 170 175
Arg Arg Gln Lys Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
180 185 190
Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe

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

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

325 330 335
Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His
340 345 350
Val Gln Thr
355

<210> 2
<211> 293
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 2
Met Ala Leu Phe Ser Ala Gln Ser Pro Tyr Ile Asn Pro Ile Ile Pro

1 5 10 15

Phe Thr Gly Pro Ile Gln Gly Gly Leu Gln Glu Gly Leu Gln Val Thr
20 25 30

Leu Gln Gly Thr Thr Lys Ser Phe Ala Gln Arg Phe Val Val Asn Phe
35 40 45

Gln Asn Ser Phe Asn Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro Arg
50 55 60

Phe Glu Glu Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Lys Gln Asn Gly Gln
65 70 75 80

Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Met Gln Met Pro Phe Gln Lys Gly Met
85 90 95

Pro Phe Glu Leu Cys Phe Leu Val Gln Arg Ser Glu Phe Lys Val Met
100 105 110

Val Asn Lys Lys Phe Phe Val Gln Tyr Gln His Arg Val Pro Tyr His
115 120 125

Leu Val Asp Thr Ile Ala Val Ser Gly Cys Leu Lys Leu Ser Phe Ile
130 135 140

Thr Phe Gln Asn Ser Ala Ala Pro Val Gln His Val Phe Ser Thr Leu
145 150 155 160

Gln Phe Ser Gln Pro Val Gln Phe Pro Arg Thr Pro Lys Gly Arg Lys
165 170 175

Gln Lys Thr Gln Asn Phe Arg Pro Ala His Gln Ala Pro Met Ala Gln
180 185 190

Thr Thr Ile His Met Val His Ser Thr Pro Gly Gln Met Phe Ser Thr
195 200 205

Pro Gly Ile Pro Pro Val Val Tyr Pro Thr Pro Ala Tyr Thr Ile Pro
210 215 220

Phe Tyr Thr Pro Ile Pro Asn Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser Ile Met
225 230 235 240

Ile Ser Gly Asn Val Leu Pro Asp Ala Thr Arg Phe His Ile Asn Leu
245 250 255

Arg Cys Gly Gly Asp Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe Asn Glu
260 265 270
Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asn Asn Ser Trp Gly Gln Glu
275 280 285

Glu Arg Ser Leu Leu
290

<210> 3
<211> 149
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3
Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
1 5 10 15
Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
20 25 30
Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn
35 40 45

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

Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe
115 120 125
His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr
130 135 140
Ile Ser Phe Gln Asn
145

<210> 4

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly
1 5 10 15

Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro
20 25 30

Ser Ala Gln Arg Phe His Ile Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala
35 40 45

Phe His Leu Asn Pro Arg Phe Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys
65 70 75 80

Met Pro Phe Val Arg Gly Gln Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu
85 90 95

Ala His Cys Leu Lys Val Ala Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr
100 105 110

Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly
115 120 125

Gly Asp Ile Gln Leu Thr His Val Gln Thr
130 135

<210> 5

<211> 147

<212>

PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Met Ala Leu Phe Ser Ala Gln Ser Pro Tyr Ile Asn Pro Ile Ile Pro
1 5 10 15

Phe Thr Gly Pro Ile Gln Gly Gly Leu Gln Glu Gly Leu Gln Val Thr
20 25 30

Leu Gln Gly Thr Thr Lys Ser Phe Ala Gln Arg Phe Val Val Asn Phe

35 40 45

Gln Asn Ser Phe Asn Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro Arg

50 55 60

Phe Glu Glu Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Lys Gln Asn Gly Gln

65 70 75 80

Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Met Gln Met Pro Phe Gln Lys Gly Met

85 90 95

Pro Phe Glu Leu Cys Phe Leu Val Gln Arg Ser Glu Phe Lys Val Met

100 105 110

Val Asn Lys Lys Phe Phe Val Gln Tyr Gln His Arg Val Pro Tyr His

115 120 125

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

130 135 140

Thr Phe Gln

145

<210> 6

<211> 68

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Gly Asn Val Leu Pro Asp Ala Thr Arg Phe His Ile Asn Leu Arg

20 25 30

Cys Gly Gly Asp Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe Asn Glu Asn

35 40 45

Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asn Asn Ser Trp Gly Gln Glu Glu

50 55 60

Arg Ser Leu Leu

65

<210> 7

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 7

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

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

85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 8

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Gln Asn Gln Gly Phe Trp Trp Tyr
100 105 110
Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Trp Gly Tyr Ser
85 90 95
Leu Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 10
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 11

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 11

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

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Tyr Ser Asn Lys

85 90 95
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 12
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 12

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

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

Ala Arg Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 14

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

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

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

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 15
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala

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

85 90 95
Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 16
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 16

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

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

Ala Arg Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly
100 105 110
Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 17

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 18

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

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

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

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr
100 105 110

Ile Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Pro Gly Tyr Arg Gly

85 90 95

Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 20

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 21
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Asn
85 90 95
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 22
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 22

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

1 5 10 15

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

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

<210> 23
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Phe His Lys Ile
85 90 95

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

<210> 24

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 25

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Tyr Trp Tyr Tyr Pro

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 26

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Trp Gly Leu Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 28

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser

130

<210> 29

<211> 20

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 29

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser

20

<210> 30

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 30

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

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

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 31

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 31

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

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

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

<210> 32
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

115 120 125

<210> 33

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

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

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

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met
100 105 110

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

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Trp Gly Leu Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 35

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 36

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Trp Gly Ser Lys Leu

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 37

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 38
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 38

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

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

100 105 110

<210> 39

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

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

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

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 40

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Trp Trp Ser Ala

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 41

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 42

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 42

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

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

100 105 110

<210> 43

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 43

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

35 40 45

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

His Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser
130

<210> 44
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 44

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 45

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 46

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 47
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110

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

<210> 48
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala

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

85 90 95
Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
<210> 49
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

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

Ala Arg His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 50
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 51

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 52

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 53

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 54

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 54

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 55

<

211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 55

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110

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

115 120

<210> 56

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 56

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 57

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 57

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

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

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

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu

100 105 110

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

<210> 58

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 59

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 59

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr

100 105 110

Ala Thr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 60
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 60

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

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

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 62

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 63

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Tyr Pro Gly Asp

85 90 95

Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 64

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 65

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Phe Pro Ser Leu

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 66

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 67

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

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

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

<210> 68

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 68

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 69

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 70

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 71

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly Trp Tyr Tyr Gly

85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 72

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 73

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 73

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp
100 105 110

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

<210> 74

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 74

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 75

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 76

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

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

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

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

<210> 77

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 77

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 78

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 79

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 80

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 81

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 82

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 83

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

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

85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 84

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

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 85

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 86

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 86

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 87

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

<210> 88
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Val Gly Ser Leu
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 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> 89

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Trp Gly Tyr Ser

85 90 95

Leu Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 90

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Tyr Ser Asn Lys

85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 91

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 92

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 92

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

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

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

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

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

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

<210> 93
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 93

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

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

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 94
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 94
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

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

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

<210> 95
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 95

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

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

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

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

<210> 96
<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 96

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

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

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

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

210 215

<210> 97

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 97

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Tyr Trp Tyr Tyr Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 98

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 98

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Trp Gly Leu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 99
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 99

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

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

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

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

<210> 100
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 100

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

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

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

130 135 140

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 101
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 101

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 102

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Tyr Tyr Pro Gly Tyr
85 90 95

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

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 103
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 103

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

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Trp Trp Ser Ala
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

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

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

<210> 104
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Trp Tyr

85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 105

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Trp Tyr Ala Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 106

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Lys Tyr

85 90 95

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 107

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Val Tyr Pro Gly Ser

85 90 95

Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 108

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 108

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 109

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 109

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 110

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 110

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

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

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

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 111

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Tyr Pro Gly Asp

85 90 95

Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 112

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Phe Pro Ser Leu

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 113

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gln Ser Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 114

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 115

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly Trp Tyr Tyr Gly

85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 116

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

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

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

<210> 117
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 118

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 119

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 120

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 121

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr

100 105 110

Ile Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 122

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 122

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

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

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

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

225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 123

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

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

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

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

<210> 124
<211> 457
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 125

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

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

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

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

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

<210> 126

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 127

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

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

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 128

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 129

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 129

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly
100 105 110

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 130

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 131

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 132

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 132

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 133

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

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

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro

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 Arg 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 Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys

450

<210> 134

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 134

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 135

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 136

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 137

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 138

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 138

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 139

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 139

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp

100 105 110

Ser Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 140

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 140

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr
100 105 110
Trp Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 141
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 141

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr
100 105 110

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 142

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 142

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Val Tyr Tyr Tyr Val Tyr Asn Arg Ser Trp Tyr Trp Trp
100 105 110

Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 143

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 143

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Ala Tyr Ser Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Phe His Tyr Gly Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 144

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 145

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 146

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 146

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Met Ala Gly Tyr Lys Tyr Tyr Phe Ile Ser Gly Tyr

100 105 110

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 147

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 148
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 148
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 149
<211> 460
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 149
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Trp Trp Tyr Pro Tyr Trp Gln Tyr Tyr Pro Gly Gly Trp
100 105 110
His Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

130 135 140

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

195 200 205

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

210 215 220

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

290 295 300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

325 330 335

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

340 345 350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

355 360 365

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 150

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 150

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Met Thr Tyr Gln Tyr Tyr Pro Ser Gly Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 151
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 151
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ile Tyr Tyr Met Trp Gln Tyr Asn Tyr Gly Met Ser
100 105 110

Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 152

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 152

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 153
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 153
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 154

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 155

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr

100 105 110

Tyr Gly Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 156

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 157
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 157
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 158
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 158
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 159
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 160

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr

100 105 110
Ala Thr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

165 170 175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

290 295 300
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

355 360 365
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420 425 430
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 161
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 162

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 163

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala
100 105 110

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 164

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr

100 105 110

Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 165
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 166

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr

100 105 110

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 167

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 168

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 168

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 169

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Gln Asn Gln Gly Phe Trp Trp Tyr
100 105 110

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 170

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 170

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 171

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 171

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 172

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 172

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 173

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly

100 105 110

Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 174

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 174

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr

100 105 110

Ile Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 175
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 175
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ser Tyr Gly Tyr Asp Tyr Phe Val Lys Tyr Tyr Thr

100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 176

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 176

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

```
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
    210                 215                 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            260                 265                 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        275                 280                 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    290                 295                 300
```

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 177
<211> 457
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 177
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 178

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 178

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110
Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 179
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 179
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 180

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 181

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser
100 105 110
Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 182

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 183

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 184

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 185

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 185

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 186

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

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

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Gly Ala Pro

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 Arg 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 Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys

450

<210> 187

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 187

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 188

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 188

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 189

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 189

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 190

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 191

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 191

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 192

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 192

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp

100 105 110

Ser Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 193

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 193

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr
100 105 110
Trp Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335
Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 194
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr

100 105 110
Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 195

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 195

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ala Val Tyr Tyr Tyr Val Tyr Asn Arg Ser Trp Tyr Trp Trp
            100                 105                 110
Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145                 150                 155                 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
                165                 170                 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
            180                 185                 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
        195                 200                 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
    210                 215                 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225                 230                 235                 240
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
                245                 250                 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
            260                 265                 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
        275                 280                 285
```

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 196
<211> 456

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 196
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Ala Tyr Ser Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Phe His Tyr Gly Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 197

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 198
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 198
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 199
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 199

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Met Ala Gly Tyr Lys Tyr Tyr Phe Ile Ser Gly Tyr
100 105 110

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 200

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 201
<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 201

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 202

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Trp Tyr Pro Tyr Trp Gln Tyr Tyr Pro Gly Gly Trp
100 105 110

His Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245 250 255
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

305 310 315 320
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335
Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

370 375 380
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

435 440 445
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 203

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 203

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Met Thr Tyr Gln Tyr Tyr Pro Ser Gly Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 204

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 204

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ile Tyr Tyr Met Trp Gln Tyr Asn Tyr Gly Met Ser

100 105 110

Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 205

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 206

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 206

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 207

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 207

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 208

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 208

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr

100 105 110

Tyr Gly Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 209

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 209

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 210
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 210
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 211
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 211

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 212
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 212
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 213

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 213

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr

100 105 110

Ala Thr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

130 135 140

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

195 200 205

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

210 215 220

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

290 295 300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335
Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

355 360 365
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420 425 430
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 214
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 215

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 215

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 216
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 216
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala
100 105 110
Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 217
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 217
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr

100 105 110

Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 218

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 218

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 219

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 219

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr
100 105 110

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 220

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 220

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 221

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 221

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 222

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Gln Asn Gln Gly Phe Trp Trp Tyr
100 105 110

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 223

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 223

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 224

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 224

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
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 Pro Gly Lys
450

<210> 225
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 225

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 226

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 226

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly
100 105 110

Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
195 200 205
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 227
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 227
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr
100 105 110
Ile Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 228
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 228
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ser Tyr Gly Tyr Asp Tyr Phe Val Lys Tyr Tyr Thr
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 229

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 229

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 230

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 230

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 231

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 231

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 232

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 232

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 233
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 233
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp
100 105 110
Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140
Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205
Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 234

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 234

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser
            100                 105                 110
Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
        195                 200                 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
    210                 215                 220
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285
```

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 235
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 235
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 236

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

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 Pro Gly Lys

450

<210> 237

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 237

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 238

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 238

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 239

<211> 449

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 239

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 240

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 240

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 241

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 241

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450
<210> 242
<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 242

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 243

<211> 448

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 243

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445
<210> 244

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 245

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 245

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp
100 105 110

Ser Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 246

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 246

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr
100 105 110
Trp Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140
Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 247
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr

100 105 110
Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140
Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205
Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 248

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Val Tyr Tyr Tyr Val Tyr Asn Arg Ser Trp Tyr Trp Trp

100 105 110

Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 249
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 249

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Ala Tyr Ser Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Phe His Tyr Gly Ala
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 250

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 250

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

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 Pro Gly Lys
450

<210> 251
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 251
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
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 Pro Gly Lys

450

<210> 252

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Met Ala Gly Tyr Lys Tyr Tyr Phe Ile Ser Gly Tyr

100 105 110

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 253
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 253
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 254

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 255

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Trp Trp Tyr Pro Tyr Trp Gln Tyr Tyr Pro Gly Gly Trp

100 105 110

His Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys

130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 256

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Met Thr Tyr Gln Tyr Tyr Pro Ser Gly Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 257
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 257
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ile Tyr Tyr Met Trp Gln Tyr Asn Tyr Gly Met Ser
100 105 110

Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
130 135 140
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
195 200 205
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 258

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

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 Pro Gly Lys
450

<210> 259
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 259
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 260

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 260

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
Gly Lys
450

<210> 261
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 261
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr

100 105 110

Tyr Gly Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 262

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 263
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 263

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 264
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 264

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 265
<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 265

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
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 Pro Gly Lys
450

<210> 266

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr
100 105 110

Ala Thr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 267

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 267

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 268

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 268

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 269

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 269

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala

100 105 110

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 270

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr

100 105 110

Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 271

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 271

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 272
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 272
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr
100 105 110

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 273

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 273

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

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 Pro Gly Lys
450

<210> 274

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Polypeptide

<400> 274

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 275

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 275

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Gln Asn Gln Gly Phe Trp Trp Tyr

100 105 110

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 276
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 276
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 277

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu
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 Pro Gly Lys
450

<210> 278

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Polypeptide

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 279
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 279
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly
100 105 110

Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
130 135 140
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
195 200 205
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 280
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 280
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr
100 105 110
Ile Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
130 135 140
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
195 200 205
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 281
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 281
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Ser Tyr Gly Tyr Asp Tyr Phe Val Lys Tyr Tyr Thr
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 282

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 283

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 284

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp
100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 285

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 285

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 286

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp

100 105 110

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205
Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 287

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser
100 105 110

Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205
Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 288
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 289
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 289
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu
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 Pro Gly Lys

450

<210> 290

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 290

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 291
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 291
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 292

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 292

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 293
<211> 448
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 293
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 294

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 294

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 295

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 295

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 296

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 297

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 297

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 298

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp

100 105 110

Ser Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
325 330 335
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 299
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 299
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr
100 105 110
Trp Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220
Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 300

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 300

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr

100 105 110

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 301
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 301
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Val Tyr Tyr Tyr Val Tyr Asn Arg Ser Trp Tyr Trp Trp

100 105 110

Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 302

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 302

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Ala Tyr Ser Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Phe His Tyr Gly Ala
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 303
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 303

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu
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 Pro Gly Lys

450

<210> 304

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu
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 Pro Gly Lys
450
<210> 305
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Met Ala Gly Tyr Lys Tyr Tyr Phe Ile Ser Gly Tyr
100 105 110

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 306

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450
<210> 307

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445
Pro Gly Lys

450

<210> 308

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 308

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Trp Tyr Pro Tyr Trp Gln Tyr Tyr Pro Gly Gly Trp

100 105 110

His Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 309

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 309

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Met Thr Tyr Gln Tyr Tyr Pro Ser Gly Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 310

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ile Tyr Tyr Met Trp Gln Tyr Asn Tyr Gly Met Ser

100 105 110

Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 311
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 311

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu

100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu

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 Pro Gly Lys

450

<210> 312

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 312

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 313

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 313

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 314

<211> 456

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 314

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr

100 105 110

Tyr Gly Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

195 200 205

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 315

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 316
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 317

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 317

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 318
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 318
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu
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 Pro Gly Lys

450

<210> 319

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 319

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr
100 105 110

Ala Thr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 320
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 320
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 321

<211> 455

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 321

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 322

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 322

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala

100 105 110

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 323

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 323

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr

100 105 110

Pro Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 324

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 325

<211> 454

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 325

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr
100 105 110

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 326

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 326

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 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 Leu

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 Pro Gly Lys

450

<210> 327

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 327

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 329

Ser Ala Ser Ser Leu Tyr Ser

1 5

<210> 330

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 330

Gln Gln Ser Trp Val Gly Ser Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 331

Gln Gln Trp Gln Trp Gly Tyr Ser Leu Val Thr

1 5 10

<210> 332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 332

Gln Gln Ser Trp Tyr Ser Asn Lys Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 333

Gln Gln Ser Ser Ser Ser Leu Ile Thr

1 5

<210> 334

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 334

Gln Gln Tyr Tyr Gly Trp Phe Tyr Pro Val Thr

1 5 10

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 335

Gln Gln Tyr His Ser Ser Leu Phe Thr

1 5

<210> 336

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 336

Gln Gln Tyr Pro Gly Tyr Arg Gly Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 337

Gln Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Asn Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 338

Gln Gln Ser Tyr Phe His Lys Ile Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 339

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 339

Gln Gln Trp Tyr Trp Tyr Tyr Pro Val Thr

1 5 10

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 340

Gln Gln Thr Tyr Trp Gly Leu Ile Thr

1 5

<210> 341

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 341

Gln Gln Tyr Lys Ser Lys Tyr Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 342

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 342

Cys Gln Gln Ser Ser Ser Ser Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 343

Gln Gln Ser Ser Trp Gly Leu Ile Thr

1 5

<210> 344

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 344

Gln Gln Phe Trp Gly Ser Lys Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 345

Gln Gln Met Tyr Tyr Pro Gly Tyr Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 346

Gln Gln Asp Arg Trp Trp Ser Ala Leu Thr

1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 347

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Trp Tyr Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 348

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 348

Gln Gln Gly Trp Tyr Ala Ser Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 349

Gln Gln Tyr Ser Ser His Lys Tyr Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 350

Gln Gln Trp Val Tyr Pro Gly Ser Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 351

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 351

Gln Gln Tyr Lys Ser Lys Tyr Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<

400> 352

Gln Gln Ser Ser Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 353

Gln Gln Ser Ser Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 354

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 354

Gln Gln Ser Ser Gln Tyr Asp Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 355

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 355

Gln Gln Ser Ser Ser Ser Ser Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 356

Gln Gln Arg Trp Tyr Pro Gly Asp Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 357

Gln Gln Ser Tyr Phe Pro Ser Leu Val Thr

1 5 10

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 358

Gln Gln Trp Ser Gln Ser Pro Val Thr

1 5

<210> 359

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 359

Gln Gln Ser Tyr Val Tyr Tyr Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 360

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Polypeptide

<400> 360

Gln Gln Gly Gly Trp Tyr Tyr Gly Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 361

Phe Thr Val Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 362

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 362

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 363

Tyr Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 364

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 365

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 366

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 366

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 367

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 367

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Gln Asn Gln Gly Phe Trp Trp Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 368

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 368

Ser Trp Ser Ser Ser Phe Trp Tyr Asn Trp Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 369

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 369

Tyr Ser His Ser Ser Leu Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 370

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 370

Ser Tyr Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 371

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 371

Ser Val Ser Trp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ser Gly

1 5 10 15

Leu Asp Tyr

<210> 372

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 372

Ser Ser His Trp Tyr Met Tyr Trp Ser Tyr Trp Gly Trp Tyr Ile Gly

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 373

Ser Tyr Ser Tyr Gly Tyr Asp Tyr Phe Val Lys Tyr Tyr Thr Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 374

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 374

Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp Gly Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 375

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 375

Ser Ser Ser Ser Ser Trp Gly Gly Ile Gly Lys Trp Val Trp Gly Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 376

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 376

Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 377

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 377

Tyr Ser Thr Tyr Ser Trp Gly Gly Ile Gly Ser Ser Ser Ser Ser Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 378

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 378

Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 379

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 379

Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 380

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 380

Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 381

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 381

Tyr Ser Thr Tyr Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 382

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 382

Tyr Ser Thr Tyr Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 383

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 383

Tyr Ser Thr Tyr Ser Ser Lys Trp Val Trp Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 384

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 384

Tyr Ser Ser Tyr His Tyr Pro Tyr Trp Leu Phe Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 385

Gly His Tyr Gln Glu Gly Arg Lys Ser Gly Phe Ser Tyr Trp Ser Pro

1 5 10 15

Ala Leu Asp Tyr

20

<210> 386

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 386

Ser Thr Glu Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr Trp Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Asp Tyr
20

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 387

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 388

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 388

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 389

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400

> 389

Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 390

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 390

Thr Tyr Thr Trp Lys Ser Ser Trp Ser Tyr Gln Thr Gly Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 391

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 391

Ala Val Tyr Tyr Tyr Val Tyr Asn Arg Ser Trp Tyr Trp Trp Ser Gly

1 5 10 15

Gly Phe Asp Tyr

20

<210> 392

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 392

Pro Ala Tyr Ser Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Phe His Tyr Gly Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 393

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 393

Ala Trp Tyr His His Glu Tyr Trp Gly His Tyr Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 394

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 394

Ser Gly Tyr Ser His Pro Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 395

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 395

Thr Tyr Met Ala Gly Tyr Lys Tyr Tyr Phe Ile Ser Gly Tyr Gly Phe

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 396

Tyr Trp Asp Tyr Gly Trp Met Tyr Phe Asp Pro Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400

> 397

Tyr Met Glu Asn Trp Glu Trp Pro Tyr His Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 398

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 398

Ser Trp Trp Tyr Pro Tyr Trp Gln Tyr Tyr Pro Gly Gly Trp His Ser

1 5 10 15

Ser Gly Phe Asp Tyr

20

<210> 399

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 399

Tyr Thr Met Thr Tyr Gln Tyr Tyr Pro Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 400

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 400

Ser Tyr Ile Tyr Tyr Met Trp Gln Tyr Asn Tyr Gly Met Ser Gly Tyr

1 5 10 15

Gly Leu Asp Tyr

20

<210> 401

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 401

His Ser Pro Tyr Tyr Leu His Ser Trp Trp Trp Ser Gly Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 402

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 402

His Ser Trp Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 403

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 403

Tyr Trp Ser Tyr Pro Tyr Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 404

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 404

Asn Val Glu Asn Tyr Pro Tyr Trp Ala Trp Pro Trp Gly Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Ala Ile Asp Tyr

20

<210> 405

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 405

Thr Tyr Lys Trp Ser Tyr Tyr Thr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 406

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 406

Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Trp Pro Tyr Arg Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 407

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 407

Tyr Trp Ser Tyr Pro Ser Trp Ser Pro Tyr Arg Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 408

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 408

Val Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Asp Gly Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 409

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 409

Asn Ala Trp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Trp Tyr Gly Asn Tyr Ala Thr

1 5 10 15

Tyr Gly Phe Asp Tyr

20

<210> 410

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 410

Gly Gln Gln Tyr Tyr Pro Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 411

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 411

Thr Tyr Tyr Thr Tyr Phe Asp Trp Trp Arg Thr Ala Val Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Phe Asp Tyr

<210> 412

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 412

Asp Tyr Tyr Asn Tyr Met Ser Ser Tyr Trp Trp Tyr Ser Ala Leu Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 413

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 413

Lys Ile Phe Trp Pro Val Ser Trp Met Trp Gln Gly Tyr Tyr Pro Ala

1 5 10 15

Leu Asp Tyr

<210> 414

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 414

Ser Tyr Ser Ser Glu Thr His Tyr Gly Trp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 415

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 415

Gln Tyr Tyr Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Gly Trp Gly Tyr Ala Leu

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 416

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 416

Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Met Asp Phe Ser Tyr Ser Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 417

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 418

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 418

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 419
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 419
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 420
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 420
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 421

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 421

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 422
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 422

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 423

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 423

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 424

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 424

Phe Thr Leu Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 425

Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5

<210> 426

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 426

Phe Thr Phe Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 427

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 427

Phe Thr Leu Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210

> 428

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 428

Phe Thr Val Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 429

Phe Thr Val Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 430

Phe Thr Val Ser Ser Tyr Ser Ile His

1 5

<210> 431

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 431

Phe Thr Phe Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 432

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 432

Phe Thr Ile Tyr Ser Ser Tyr Ile His

1 5

<210> 433

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 433

Phe Thr Leu Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 434

Phe Thr Leu Tyr Tyr Ser Ser Ile His

1 5

<210> 435

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 435

Phe Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 436

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 436

Phe Thr Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 437

Phe Thr Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His

1 5

<210> 438

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 438

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 439

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 439

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 440

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 440

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 441

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 441

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 442

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 442

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 443

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 443

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 444

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 444

Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 445

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 445

Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 446

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 446

Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 447

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 447

Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 448

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 448

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 449

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 449

Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 450

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 450

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 451

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 451

Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 452

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 452

Ser Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 453

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 453

Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 454

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 454

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 455

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 455

Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 456

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 456

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 457

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 457

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 458

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 458

Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 459

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 459

Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 460

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 460

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 461

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 461

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 462

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 462

Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 463

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 463

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 464

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 464

Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 465

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 465

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 466

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 466

Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 467

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Tyr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ile or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Tyr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Tyr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Tyr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Thr or Ser

<400> 467

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 468

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221

> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Tyr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Thr, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Tyr, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Trp, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Gly, Thr, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Ile, Tyr, Ser, or absent

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Trp or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is Val or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Trp or Ser

<400> 468

Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Gly

1 5 10 15

Met Asp Tyr