(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0065026
(43) 공개일자 2020년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0783 (2010.01) *A61K 35/17* (2014.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 5/0636 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7012343
(22) 출원일자(국제) 2018년09월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051280
(87) 국제공개번호 WO 2019/067242
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
62/565,464 2017년09월29일 미국(US)

(71) 출원인
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리프리젠티드 바이 더 세크러테리, 디파트먼트 오브 헬쓰 앤드 휴먼 서비씨즈
미합중국 메릴랜드 20892-7660 베데스다 엠에스씨 7660 이그제큐티브 불르바드 6011 쉬트 325 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼 내셔널 인스티튜츠 오브 헬스
(72) 발명자
데니거 드루 씨
미국 메릴랜드주 20895 켄싱턴 크레스트우드 로드 10111
로젠버그 스티븐 에이
미국 메릴랜드주 20854 포토맥 아이언 게이트 로드 10104
말렉자데 파리사
미국 워싱턴 컬럼비아 특별구 워싱턴 서클 노스웨스트 3 아파트먼트 704
(74) 대리인
제일특허법인(유)

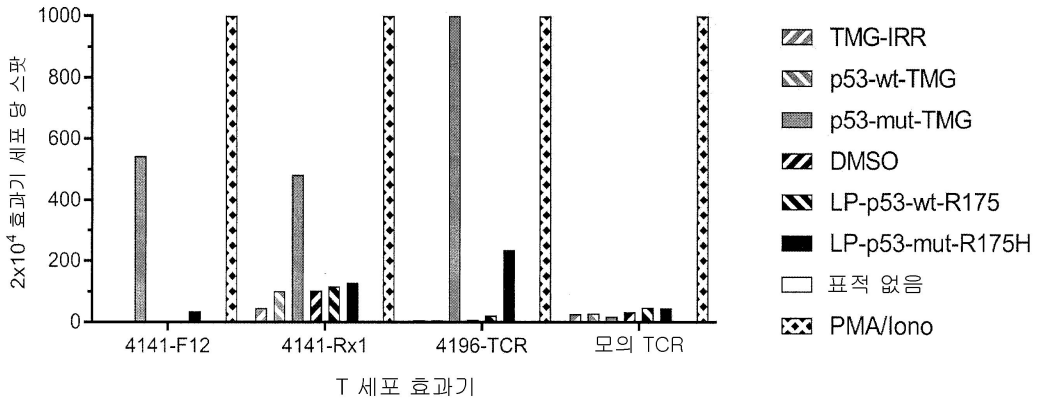
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **P53 암-특이적 돌연변이에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 단리하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 환자의 자가유래 APC를 유도하는 단계; 환자의 자가유래 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양하는 단계; 및 자가유래 T 세포를 선택하는 단계를 포함하는, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 단리하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 세포 집단를 제조하는 관련 방법, 세포 집단, 약학 조성물 및 암의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/001151 (2018.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/4746 (2013.01)
C12N 2502/1121 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 환자의 자가유래 항원 제시 세포(APC)를 유도하는 단계;

환자의 자가유래 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양하는 단계; 및

(a) 돌변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양되고, (b) 환자에 의해 발현된 주조직적합성 복합체(MHC) 분자의 맥락에서 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하여, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 단리된 T 세포를 제공하는 단계

를 포함하는, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 단리하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 환자의 자가유래 APC를 유도하는 것이 APC를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 펩티드, 또는 풀(pool) 내의 각각의 펩티드가 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 펩티드의 풀로 펄스화시킴을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

펩티드 또는 펩티드의 풀이 서열번호 2 내지 13의 하나 이상의 돌연변이된 p53 펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 환자의 자가유래 APC를 유도하는 것이 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 APC에 도입함을 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

자가유래 APC에 도입된 뉴클레오티드 서열이 탄뎀 미니유전자(TMG) 구축물이고, 이때 각각의 미니유전자가 p53 유전자를 포함하고, 각각의 p53 유전자가 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 암-특이적 p53 돌연변이를 포함하고, TMG 구축물 내의 각각의 p53 유전자가 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

TMG 구축물이 서열번호 2 내지 13의 하나 이상의 돌연변이된 p53 펩티드를 코딩하는, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

TMG 구축물이 서열번호 14의 아미노산 서열을 코딩하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것이 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택적으로 성장시킴을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것이 프로그래밍된 세포 사멸 1(PD-1), 림프구-활성화 유전자 3(LAG-3), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 3(TIM-3), 4-1BB, OX40 및 CD107a 중 임의의 하나 이상을 발현하는 T 세포를 선택함을 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것이 (i) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 APC와 공-배양 시, 음성 대조군에 의해 분비된 하나 이상의 사이토킨의 양과 비교하여 더 큰 양의 하나 이상의 사이토킨을 분비하거나, (ii) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 APC와 공-배양 시, 하나 이상의 사이토킨을 분비하는 음성 대조군 T 세포의 수와 비교하여 2배 이상 많은 수의 T 세포가 하나 이상의 사이토킨을 분비하는, T 세포를 선택함을 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

하나 이상의 사이토킨이 인터페론(IFN)-γ, 인터류킨(IL)-2, 종양 괴사 인자 α(TNF-α), 과립구/단핵구 콜로니 자극 인자(GM-CSF), IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-17 및 IL-22를 포함하는, 방법.

청구항 12

암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 단리하는 단계; 및

암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 선택된 자가유래 T 세포로부터 단리하는 단계

를 포함하는, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 단리하는 방법.

청구항 13

TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 제12항에 따른 방법에 따라 단리하는 단계; 및

단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 도입하여 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포를 수득하는 단계

를 포함하는, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포 집단의 제조 방법.

청구항 14

T 세포를 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 단리하는 단계; 및

선택된 자가유래 T 세포의 수를 확대시켜, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단을 수득하는 단계

를 포함하는, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단의 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

세포의 수를 확대시키는 것이 선택된 세포를 공여자(feeder) PBMC, 인터류킨(IL)-2 및 OKT3 항체와 배양함을 포함하는, 제조 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 제조 방법에 따라 제조된 단리된 세포 집단.

청구항 17

제16항에 따른 단리된 세포 집단 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

환자에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제16항에 따른 단리된 세포 집단 또는 제17항에 따른 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

암이 상피암인, 단리된 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서,

암이 담관암종, 흑색종, 결장암, 직장암, 난소암, 자궁내막암, 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 자궁경부암, 두경부암, 유방암, 췌장암 또는 방광암인, 단리된 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

단리된 세포 집단이 환자에 대해 자가유래인, 단리된 세포 집단, 또는 단리된 세포 집단을 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

단리된 세포 집단이 환자에 대해 동종이계인, 단리된 세포 집단, 또는 단리된 세포 집단을 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본원은 2017년 9월 29일자 출원된 미국 가출원 제62/565,464호(이의 전문은 본원에 참조로 혼입됨)를 우선권 주장한다.

[0003] 연방정부가 지원한 연구 또는 개발에 관한 언급

[0004] 본 발명은 미국 국립 의료원 국립 암 협회에 의해 프로젝트 번호 ZIABC010984 하에 정부 지원을 받았다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 가진다.

[0005] 전자 제출된 자료의 참조에 의한 혼입

[0006] 본원과 동시에 제출되고 다음과 같이 확인된 컴퓨터-판독가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열 목록이 전체적으로

본원에 참조로 혼입된다: 2018년 9월 7일자로 생성되어 2018년 9월 7일자 "740175_ST25.txt"로 명명된 687,616 바이트 ASCII(텍스트) 파일.

배 경 기 술

[0007] 입양 세포 요법(ACT)은 일부 암 환자에서 양성 임상 응답을 생성할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 암 및 다른 질병의 광범위한 치료를 위한 ACT의 성공적인 사용에 대한 장애물이 존재한다. 예를 들어, 암 항원을 특이적으로 인식할 수 있는 T 세포는 환자로부터 동정되고/거나 단리되기 어려울 수 있다. 따라서, 암-반응성 T 세포를 수득하는 개선된 방법에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 단리하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 환자의 자가유래 항원 제시 세포(APC)를 하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도하는 단계; 환자의 자가유래 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양하는 단계; 및 (a) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양되고, (b) 환자에 의해 발현된 주조직적합성 복합체(MHC) 분자의 맥락에서 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열의 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하여, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 단리된 T 세포를 제공하는 단계를 포함한다.

[0009] 본 발명의 다른 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원-결합 부분을 단리하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 단리하는 단계; 및 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 선택된 자가유래 T 세포로부터 단리하는 단계를 포함한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포 집단의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 단리하는 단계; 및 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 도입하여 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포를 수득하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 발명의 다른 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 T 세포를 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 단리하는 단계; 및 선택된 자가유래 T 세포의 수를 확대하여 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단을 수득하는 단계를 포함한다.

[0012] 본 발명의 추가 양태는 관련 세포 집단, 약학 조성물, 및 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 효과기 세포 및 표적 세포의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4 효과기 세포 당 IFN-γ 양성 스팟을 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 TIL 단편 F12, 환자 4141로부터의 주입 백 TIL(Rx1), p53-R175H-특이적 TCR-형질도입된 세포, 또는 환자 4196으로부터의 모의 형질도입된 T 세포였다. 표적 세포는 (1) 무관(IRR; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대), WT p53(p53wt-TMG; 우측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-mut-TMG; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대), 또는 WT p53-R175 서열(LP-p53-wt-R175; 우측으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H(LP-p53-mut-R175H; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 HLA-A*02:01 APC(환자 4141에 대해 자가유래)였다. T 세포 단독(표적 부재; 백색 막대)은 음성 대조군이고, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노마이신(Iono)은 양성 대조군(격자 막대)였다.

도 2는 환자 4130으로부터의 TIL 단편(F14, F20 또는 F24)과, (1) 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 수평 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대), 또는 WT p53-R273 서열(LP-p53-R273-WT; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R273H(LP-p53-R273H-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미

노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 3은 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-6, F9, F13-23, n=18)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ 양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 4는 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-F6, F9, F13-F23, n=18)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 5는 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-F6, F9, F13-F23, n=18)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 6은 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-F6, F9, F13-23, n=18)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ 양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 7은 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-F6, F9, F13-F23, n=18)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 8은 환자 4259로부터의 TIL 단편(F1-F6, F9, F13-F23, n=18)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 9는 환자 4127로부터의 TIL과, (1) 무관(IRR; 좌측으로 빗금쳐진 백색 막대), WT p53(p53-WT; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 우측으로 빗금쳐진 백색 막대), 또는 WT p53-G245 서열(LP-p53-wt-G245; 우측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-G245S(LP-p53-mut-G245S; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 동종이계(DRB3*01:01:01 또는 DRB3*02:02:01) APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ 양성 스팟(spot)의 수를 나타내는 그래프이다.

도 10은 4127-TCR1을 발현하는 T 세포와, (1) 무관(IRR; 좌측으로 빗금쳐진 백색 막대), WT p53(p53-WT; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 우측으로 빗금쳐진 백색 막대), 또는 WT p53-G245 서열(LP-p53-wt-G245; 우측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-G245S(LP-p53-mut-G245S; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 동종이계(DRB3*01:01:01 또는 DRB3*02:02:01) APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ 양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 11은 환자 4273으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 무관(IRR; 백색 막대) WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC(TMG)의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 12는 환자 4273 TIL 단편 F1 내지 F24(n=24)와, 무관(IRR; 백색 막대) WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 13은 환자 4273으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(LP-p53-R248W-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개

효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 14는 환자 4273으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(LP-p53-R248W-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 15는 환자 4149로부터의 자가유래 PBL(4149-TCRa2b1 또는 4149-TCRa2b2로 트랜스포징됨)과, (1) 무관(IRR; 우측으로 빗금쳐진 흑색 막대), WT p53(p53-wt-TMG; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-mut-TMG; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT; 수평으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다. 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노마이신(Iono)은 양성 대조군(회색 막대)였다.

도 16은 TCR로 트랜스포징된 환자 4149로부터의 자가유래 PBL(4149-TCRa2b1 또는 4149-TCRa2b2)과, (1) 무관(IRR; 우측으로 빗금쳐진 흑색 막대), WT p53(p53-wt-TMG; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대), 또는 돌연변이된 p53(p53-mut-TMG; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT; 수평으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다. PMA 및 Iono는 양성 대조군(회색 막대)였다.

도 17은 환자 4149로부터의 TIL과, 표 10의 하나의 펩티드로 펄스화된 자가유래 DC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+ T 세포의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 18은 4149-TCRa2b2 트랜스포징된 T 세포와, 개별적인 HLA 대립유전자 +/- TMG로 공-형질감염된 COS7 세포의 공-배양 후 IFN-γ 분비(pg/mL)를 나타내는 그래프이다. TMG로 형질감염된 세포는 p53Y220C 15-량체 펩티드로 펄스화되었다. 펄스화된 표적 세포는 흑색 막대로 표시된다. TMG로 형질감염된 표적 세포는 백색 막대로 표시된다.

도 19는 환자 4213으로부터의 TIL 단편(F2 및 F24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 돌연변이된 p53-R248Q(LP-p53-R248Q-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 20은 환자 4213으로부터의 CD4+ T 세포와, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 돌연변이된 p53-R248Q(LP-p53-R248Q-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다. IFN-γ의 분비는 백색 막대로 제시된다. 4-1BB의 발현은 흑색 막색로 제시된다.

도 21은 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 22는 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248Q(LP-p53-R248Q-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 23은 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248Q(LP-p53-R248Q-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 24는 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248Q(LP-p53-R248Q-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성

된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 25는 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대), 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 26은 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 27은 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(LP-p53-R248W-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 28은 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(LP-p53-R248-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(LP-p53-R248W-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 29는 환자 4266으로부터의 TIL과, 환자 4266으로부터의 개별적인 HLA 대립유전자로 공-형질감염되고 펩티드 부재(백색 막대), DMSO(펩티드 비히클; 회색 막대), WT p53-R248 펩티드(빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W 펩티드(흑색 막대)로 펄스화된 COS7 세포의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

도 30은 T 세포 발현 모의군(TCR 부재), 4266-TCR1, 4266-TCR2, 4266-TCR3 또는 4266-TCR4와, 펩티드 비히클(DMSO; 회색 막대), 또는 WT p53-R248 서열(빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다. 매질 단독(백색 막대), 및 PMA 및 이오노마이신(격자 막대)은 각각 음성 및 양성 대조군였다.

도 31은 T 세포 발현 모의군(TCR 부재) 또는 p53-R248W-특이적 TCR(4266-TCR2, 4266-TCR3 또는 4266-TCR4)과, 환자 4266로부터 절제된 이종이식된 종양 단편으로부터 확립되고 면역무방비 마우스를 통해 연속적으로 계대배양된 종양 세포(TC) 라인(TC#4266)의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다. TC#4266 세포는 단독(흑색 막대)으로, 또는 W6/32 pan-HLA 클래스-I 특이적 차단 항체(우측으로 빗금쳐진 회색 막대), IVA12 pan-HLA 클래스-II 특이적 차단 항체(회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W 펩티드(좌측으로 빗금쳐진 회색 막대)와 함께 항온처리되었다. 매질 단독(TC 부재; 백색 막대), 및 PMA 및 이오노마이신(회색 격자 막대)은 각각 음성 및 양성 대조군였다.

도 32는 9개의 p53 스플라이스 변이체의 아미노산 서열의 배열을 도시한다: SP|P04637|P53_HUMAN(서열번호 1); SP|P04637-2|P53_HUMAN(서열번호 535); SP|P04637-3|P53_HUMAN(서열번호 536); SP|P04637-4|P53_HUMAN(서열번호 537); SP|P04637-5|P53_HUMAN(서열번호 538); SP|P04637-6|P53_HUMAN(서열번호 539); SP|P04637-7|P53_HUMAN(서열번호 540); SP|P04637-8|P53_HUMAN(서열번호 541); 및 SP|P04637-9|P53_HUMAN(서열번호 542).

도 33은 환자 4273으로부터의 TIL과, 무관 돌연변이를 코딩하는 TMG(회색 막대), WT p53 서열(빗금쳐진 회색 막대) 또는 p53-R248W를 포함하는 돌연변이된 p53 서열(흑색 막대)로 형질감염된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD8+의 %)을 나타내는 그래프이다. 매질 단독(백색 막대), 및 PMA 및 이오노마이신(격자 막대)은 각각 음성 및 양성 대조군였다.

도 34는 환자 4273으로부터의 TIL과, p53-R248W 네오에피토프로부터의 WT(백색 원) 또는 돌연변이(흑색 사각형)에 상응하는 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다. DMSO는 펩티드 비히클였다.

도 35는 환자 4273으로부터의 TIL과, 14개 아미노산이 중첩되는 p53-R248W 네오에피토프로부터의 15개 아미노산 펩티드(굵은 글씨의 아미노산 치환)로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+

의 %)을 나타내는 그래프이다. DMSO는 펩티드 비히클이고, 매질 단독(T 세포 단독), 및 PMA 및 이오노마이신은 대조군였다. 25개 아미노산 펩티드(wt p53-R248 및 돌연변이된 p53-R248W)는 15개 아미노산 펩티드에 대한 대조군였다. 상기 펩티드는 다음과 같다: YMCNSSCMGGMNWRP(서열번호 592); MCNSSCMGGMNWRPI(서열번호 593); CNSSCMGGMNWRPIL(서열번호 594); NSSCMGGMNWRPILT(서열번호 595); SSCMGGMNWRPILTI(서열번호 596); SCMGGMNWRPILTII(서열번호 597); CMGGMNWRPILTIIT(서열번호 598); MGGMNWRPILTIITL(서열번호 599); GGMNWRPILTIITLE(서열번호 600); GMNWRPILTIITLED(서열번호 601); 및 MNWRPILTIITLEDS(서열번호 602).

도 36은 환자 4273으로부터의 TIL과, 환자 4273으로부터의 개별적인 HLA 대립유전자, 및 각각 p53-R248W 신생항원이 존재하거나 부재하는 WT(백색 막대) 또는 돌연변이(흑색 막대) TP53 TMG로 공-형질감염된 COS7 세포의 공-배양 후 분비된 IFN-γ의 농도(pg/mL)를 나타내는 그래프이다.

도 37은 T 세포 발현 모의군(TCR 부재) 또는 4273-TCR1a2와, WT p53-R248 서열(빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R248W(흑색 막대) 서열로 구성된 펩티드 비히클(DMSO; 회색 막대), 또는 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 세포 당 IFN-γ 스팟의 수를 나타내는 그래프이다. 매질 단독(백색 막대), 및 PMA 및 이오노마이신(격자 막대)은 각각 음성 및 양성 대조군였다.

도 38은 환자 4252로부터의 TIL 단편 F1, F3, F7 또는 F19와, (1) 무관(IRR; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대), WT p53(p53wt-TMG; 우측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-mut-TMG; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대), 또는 WT p53-R175 서열(LP-p53-wt-R175; 우측으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H(LP-p53-mut-R175H; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC(미숙 DC)의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다. T 세포 단독(표적 부재; 백색 막대)은 음성 대조군이고, PMA 및 Iono는 양성 대조군(격자 막대)였다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. 스튜던트의 t-검정은 라인으로 표시된 군 사이에서 수행되었다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

도 39는 환자 4270으로부터의 TIL 단편 F13 또는 F16과, (1) 무관(IRR; 좌측으로 빗금쳐진 회색 막대), WT p53(p53wt-TMG; 우측으로 빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-mut-TMG; 회색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO; 좌측으로 빗금쳐진 흑색 막대), 또는 WT p53-R282 서열(LP-p53-wt-R282; 우측으로 빗금쳐진 흑색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R282W (LP-p53-mut-R282W; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC(미숙 DC)의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 세포 당 IFN-γ 스팟의 수를 나타내는 그래프이다. T 세포 단독(표적 부재; 백색 막대)은 음성 대조군이고, PMA 및 Iono는 양성 대조군(격자 막대)였다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

도 40은 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=18)과, 무관(IRR; 백색 막대), WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 세포 당 IFN-γ 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 41은 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=18)과, WT p53-R175 서열(LP-p53-R175-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H(LP-p53-R175H-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 세포 당 IFN-γ 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 42는 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=18)과, 무관(IRR; 백색 막대) WT p53(p53-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53(p53-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 43은 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=18)과, 펩티드 비히클(DMSO; 백색 막대), 또는 WT p53-R175 서열(LP-p53-R175-WT; 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H(LP-p53-R175H-MUT; 흑색 막대) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 44는 서열결정된 141개의 상피 종양의 표시된 p53 코돈에 위치하는 각각의 미스센스 p53 돌연변이의 전체 돌연변이 빈도(%)를 나타내는 그래프이다.

도 45는 환자 4141로부터의 TIL(단편 배양 12)과, 무관 돌연변이를 코딩하는 TMG(TMG-IRR), WT p53 서열(TP53-wt-TMG) 또는 R175H를 포함하는 돌연변이된 p53 서열(TP53-mut-TMG)로 형질감염된 자가유래 APC의 공-배양 후 측정된 4-1BB 양성 세포의 백분율(CD8+의 %)(우측 y-축; 흑색 막대) 및 IFN-γ(2 x 10^4개 세포 당 스팟)(좌측 y-축; 빗금쳐진 막대)를 나타내는 그래프이다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다.

도 46은 환자 4141로부터의 TIL(단편 배양 12)과, 표시된 HLA 대립유전자, 및 기타 유전자 부재(HLA 단독; 백색 막대), WT TP53 TMG(빗금쳐진 회색 막대), 또는 p53-R175H 서열을 함유하는 돌연변이(흑색 막대) TP53 TMG로 공-형질감염된 COS7 세포의 공-배양 후 측정된 2 x 10^4개 효과기 세포 당 IFN-γ-양성 스팟의 수를 나타내는 그래프이다.

도 47은 T 세포 발현 모의군(TCR 부재) 또는 4141-TCR1a2와 T2 종양 세포(HLA-A*02:01을 발현함)의 공-배양 후 측정된 IFN-γ(pg/mL)의 농도를 나타내는 그래프이다. T2 세포는 WT p53-R175 펩티드(빗금쳐진 회색 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H 펩티드(흑색 막대)로 구성된 펩티드 비히클(DMSO; 회색 막대), 또는 정제된(HPLC에 의해 >95%) 펩티드로 펄스화되었다. 매질 단독(백색 막대), 및 PMA 및 이오노마이신(격자 막대)은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)였다.

도 48은 4141-TCR1a2를 발현하는 T 세포와 Saos2 세포(p53-NULL 및 HLA-A*02:01+)(비-조작되거나(백색 막대), 전장 p53-R175H 단백질을 과발현하도록 조작됨(흑색 막대))의 공-배양 후 하나의 표시된 마커의 발현에 대해 양성인 세포의 백분율을 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)였다. 스튜던트의 양방 t-검정은 통계적인 분석을 위해 2개의 세포주 사이의 각각의 사이토킨에 대해 수행되었다(***p<0.001).

도 49는 TIL(환자 4259로부터의 단편 배양 6)과, (1) 무관(TMG-IRR), WT p53(TMG-p53-WT) 또는 돌연변이된 p53(TMG-p53-MUT) 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-Y220 서열(LP-p53-Y220-WT) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(LP-p53-Y220C-MUT) 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 CD4+4-1BB 양성 세포의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 50은 환자 4259로부터의 TIL 단편 배양 6과, 37℃에서 2시간 동안 WT p53 서열(백색 원) 또는 돌연변이된 p53-Y220C(흑색 사각형)에 상응하는 감소하는 농도의 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 CD4+4-1BB 양성 세포의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 51은 환자 4259로부터의 TIL과, DMSO, WT p53-Y220 펩티드 또는 돌연변이된 p53-Y220C 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 CD4+4-1BB 양성 세포의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 52는 환자 4259로부터의 TIL 단편 배양 6과, 환자 4259로부터의 표시된 HLA 대립유전자로 공-형질감염되고 DMSO(백색 막대) 또는 p53-Y220C 펩티드(흑색 막대)로 펄스화된 COS7 세포의 공-배양 후 검출된 4-1BB 양성 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 53은 TC#4259 표적 세포(p53-Y220C 및 HLA-DRB1*04:01:01을 내인성 발현함)와, 효과기 T 세포(10^5개) 발현 모의군(TCR 부재; 백색 막대) 또는 p53-Y220C-특이적 TCR(4259-F6-TCR; 흑색 막대)의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율을 나타내는 그래프이다. TC#4259 세포는 단독으로, 또는 W6/32 pan-HLA 클래스-I 특이적 차단 항체, IVA12 pan-HLA 클래스-II 특이적 차단 항체 또는 돌연변이된 p53-Y220C 펩티드와 항온처리되었다. 매질 단독(TC 부재), 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. 스튜던트의 양방 t-검정은 통계학적 분석을 위해 표시된 군 사이에 수행되었다(**p<0.01 및 ***p<0.001).

도 54는 TIL 단편 배양 4285-F6, 4285-F9 및 4285-F10과, 표시된 HLA 대립유전자로 형질감염되고 DMSO(펩티드 비히클; 회색 및 흑색 빗금쳐진 막대) 또는 돌연변이된 p53-R175H 펩티드(회색, 격자 및 흑색 막대)로 펄스화된 COS7 세포의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

도 55는 4285-TCR1로 트랜스포징된 T 세포와, WT(백색 원 및 사각형) 또는 돌연변이(흑색 원 및 사각형) p53-R175H 서열에 상응하는 감소하는 농도의 25개 또는 15개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC의 공-배양 후 검출된 4-1BB+ 세포의 백분율(CD4+의 %)을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 종양 단백질 P53("TP53" 또는 "p53"으로도 지칭됨)은, 예를 들어, 세포 분열을 조절함으로써 종양 억제자로서 작용한다. p53 단백질은 세포의 핵에 위치하고, 이때 DNA에 직접 결합한다. DNA가 손상될 때, p53 단백질은 DNA가 수리되거나 손상된 세포자멸을 겪을지 여부를 결정하는 데 관여한다. DNA가 손상될 수 있는 경우, p53은 다른 유전자를 활성화시켜 손상을 수리한다. DNA가 수리될 수 없는 경우, p53 단백질은 세포가 분할하는 것을 예방하고 세포자멸하도록 신호를 준다. 돌연변이된 또는 손상된 DNA를 갖는 세포가 분할하는 것을 중단시킴으로써, p53은 종양의 발생을 예방하도록 돕는다. 야생형(WT) 전장 p53은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] p53 단백질의 돌연변이는 p53 단백질의 종양 억제자 기능을 감소시키거나 제거할 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, p53 돌연변이는 우세한 음성 방식으로 야생형 p53과 간섭함으로써, 기능획득(gain-of-function) 돌연변이일 수 있다. 돌연변이된 p53 단백질은 임의의 다양한 인간 암, 예컨대, 예를 들어, 담관암종, 흑색종, 결장암, 직장암, 난소암, 자궁내막암, 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 자궁경부암, 두경부암, 유방암, 췌장암 또는 방광암에서 발현될 수 있다.

[0016] 본 발명의 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 단리하는 방법을 제공한다. p53의 돌연변이는 전장 WT p53의 아미노산 서열(서열번호 1)을 참고하여 본원에 정의된다. 따라서, p53의 돌연변이는 특정 위치에 존재하는 아미노산 잔기, 이어서 위치 수, 이어서 잔사가 논의 중인 특정 돌연변이에서 대체된 아미노산을 참고하여, 본원에 기술된다. 예를 들어, 위치가 서열번호 1에 의해 정의될 때, 용어 "R175"는 서열번호 1의 위치 175에 존재하는 아르기닌을 지칭하고, "R175H"는 서열번호 1의 위치 175에 존재하는 아르기닌이 히스티딘에 의해 대체됨을 나타내고, "G245S"는 서열번호 1의 위치 245에 존재하는 글리신이 세린으로 대체됨을 나타낸다. P53은 9개의 스플라이스 변이체를 갖는다. 본원에 기술된 p53 돌연변이는 9개의 모든 p53 스플라이스 변이체에 걸쳐 보전된다. 9개의 p53 스플라이스 변이체의 배열은 도 32에 도시된다. 따라서, 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 9개의 p53 스플라이스 변이체 중 어느 하나에 의해 코딩된 본원에 기술된 임의의 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대해 항원 특이성을 가질 수 있다. 위치가 서열번호 1에 의해 정의될 때, p53의 특정 스플라이스 변이체의 아미노산 서열의 실제 위치는 서열번호 1의 상응하는 위치를 기준으로 정의되고, 서열번호 1에 의해 정의된 위치는 특정 스플라이스 변이체의 실제 위치와 상이할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 돌연변이는 서열번호 1의 393개 아미노산 서열의 표시된 위치에 상응하는 p53의 특정 스플라이스 변이체의 아미노산 서열에서 아미노산 잔사의 대체를 지칭하고, 스플라이스 변이체의 실제 위치가 상이할 수 있음이 이해될 수 있다.

[0017] 본 발명의 양태는 많은 장점 중 임의의 하나 이상을 제공할 수 있다. 돌연변이된 p53은 암 세포에 의해 발현되고, 정상적인 비암성 세포에 의해서는 발현되지 않는다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이지 않고, 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 정상적인 비-암성 세포들의 파괴를 최소화하거나 제거하면서 암 세포의 파괴를 유리하게 표적화함으로써 독성을 감소시키는 것으로, 예를 들어, 독성을 최소화시키거나 제거함으로써 독성을 감소시키는 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 유리하게, 예를 들어, 화학요법, 수술 또는 방사선과 같은 다른 유형의 치료에 반응하지 않는 돌연변이된 p53-양성 암을 성공적으로 치료하거나 예방할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 돌연변이된 p53에 대한 고친화적 인식을 제공할 수 있고, 이것은 조작되지 않은 종양 세포(예를 들어, 인터페론(IFN)-γ로 치료되지 않거나, 돌연변이된 p53 및 적용가능한 HLA 분자 중 하나 또는 둘 다를 코딩하는 벡터로 형질감염되지 않거나, G12D 돌연변이를 갖는 p53 펩티드로 펄스화되지 않거나, 이들의 조합이 수행되지 않은 종양 세포)를 인식하는 능력을 제공할 수 있다. 모든 종양의 거의 절반은 p53에서 돌연변이를 갖고, 이들 중 거의 절반은 미스센스 돌연변이일 것이고, 미스센스 돌연변이의 약 30%는 하기 "핫스팟(hot-spot)" 잔기에서 발생한다: R175H, Y220C, G245D, G245S, R248L, R248Q, R248W, R249S, R273C, R273L, R273H 및 R282W. 또한, p53의 동일한 "핫스팟" 돌연변이(예컨대 R175H, Y220C, G245D, G245S, R248L, R248Q, R248W, R249S, R273H, R273C, R273L 또는 R282W)는 친족이 아닌 인간의 종양에서 빈번하게 발생한다(점증적으로 p53 미스센스 돌연변이의 약 30%). 따라서, 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 면역요법에 의해 치료될 수 있는 환자의 수를 증가시킬 수 있다.

[0018] 본 발명의 방법은 암 돌연변이-반응성 T 세포를 단리하는 전통적인 방법과 비교하여 더욱 빠르고, 더욱 집중적이고, 더욱 특이적일 수 있다. 이러한 전통적인 방법은, 예를 들어, 제US 2017/0218042호 및 제US 2017/0224800호에 기술된 바와 같이, 환자에 의해 발현된 암-특이적 돌연변이(예컨대, 신생항원)를 함유하는 유전자를 동정하고, 이어서 환자의 자가유래 T 세포를, 동정된 유전자에 의해 코딩된 암-특이적 돌연변이를 포함하는 펩티드를 제시하는 환자의 자가유래 항원 제시 세포와 공-배양함을 포함한다(이하, "전통적인 선별 방법"). 본 발명의 방법에 의해, p53 돌연변이가 환자의 종양에서 동정되면, 환자의 T 세포가 환자의 종양의 다

른 돌연변이의 지식과 독립적으로 시험될 수 있도록 환자를 선별하기 전에, p53 돌연변이를 포함하는 펩티드 및 탄뎀 미니유전자(tandem minigene, TMG)가 생성되고, 저장되고, 검증될 수 있다. 이것은 말기의 병든 환자를 평가할 때 특히 이로울 수 있는 방법을 수행하도록 요구되는 시간을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법의 지속시간은 전통적인 선별 방법보다, 예컨대 약 3 내지 약 6주 짧을 수 있다. 본 발명의 방법은 또한 다른 경쟁 돌연변이의 부재 하에 p53 돌연변이 응답의 고도로 집중된 연구를 제공할 수 있다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이려는 것은 아니지만, 환자 돌연변이-유도된 TMG 내의 펩티드 또는 경쟁 펩티드의 풀(pool)(p53 이외의 단백질에서 돌연변이를 가짐)이 돌연변이된 p53 펩티드와 간섭할 수 있고 T 세포 응답을 마스킹할 수 있는 것으로 여겨진다. 본 발명의 방법이 단지 하나의 유전자 p53의 돌연변이에 집중하므로, 본 발명의 방법은 p53 돌연변이-특이적 T 세포 및 TCR을 동정하려는 시도에서 전통적인 선별 방법과 비교하여 증가된 속도 및 효율을 제공할 수 있고, 펩티드 풀 또는 TMG에서 신생항원을 분석하여 어떠한 신생항원이 T 세포 응답을 생성하는지 결정함을 포함한다. 본 발명의 방법은, 이롭게도, 자가유래 또는 동종이계 요법에 유용한 T 세포 및/또는 TCR을 생성한다. p53 돌연변이에 집중함으로써, 저 빈도 응답을 동정하는 것이 가능할 수 있고, 이것은 전통적인 선별 방법의 높은 처리량에서 희석될 수 있고, 그렇지 않으면, 수 백개의 신생항원 중 여러 더즌(dozen)을 선별하는 복잡성에서 손실될 T 세포 및 TCR의 동정을 가능하게 할 수 있다. 본 발명의 방법은 환자가 상응하는 돌연변이 또는 심지어 종양을 갖는지 여부의 지식과 독립적으로 환자에서 T 세포 응답을 시험하는 데 유용할 수 있다. 본 발명의 방법은 정의된 HLA 1배체형 및 예측된 p53 돌연변이 결합을 갖는 환자의 선별, 비제한적으로 이러한 유형의 코호트의 선별에 유용할 수 있다.

[0019] 암-특이적 p53 돌연변이는 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 p53 유전자의 임의의 돌연변이(또한 "비-침묵 돌연변이"로 지칭됨)일 수 있고, 암 세포에서 발현되지만, 정상 비암성 세포에서는 발현되지 않는다. 암-특이적 p53 돌연변이의 비제한적인 예는 미스센스, 넌센스, 삽입, 결실, 중복, 구조이동 및 반복 확대 돌연변이를 포함한다. 바람직한 양태에서, p53 돌연변이는 미스센스 돌연변이이다.

[0020] 본 발명의 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열은 서열번호 1의 위치 175, 220, 245, 248, 249, 273 또는 282에서 돌연변이를 갖는 인간 p53 아미노산 서열을 포함한다. p53 돌연변이는 임의의 미스센스 돌연변이일 수 있다. 따라서, 서열번호 1의 위치 175, 220, 245, 248, 249, 273 또는 282에서의 돌연변이는 논의 중인 특정 위치에 존재하는 천연(WT) 아미노산 잔사 이외의 임의의 아미노산 잔사에 의한 서열번호 1의 위치 175, 220, 245, 248, 249, 273 또는 282에 존재하는 천연(WT) 아미노산 잔사의 치환일 수 있다. 본 발명의 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열은 하기 인간 p53 돌연변이 중 하나를 갖는 인간 p53 아미노산 서열을 포함한다: R175H, Y220C, G245D, G245S, R248L, R248Q, R248W, R249S, R273H, R273C, R273L 또는 R282W. 예를 들어, 돌연변이된 p53 아미노산 서열은 서열번호 2 내지 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0021] 상기 방법은 환자의 자가유래 항원 제시 세포(APC)를, 하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도함을 포함할 수 있다. APC는 이들의 세포 표면 상에서 주조직적합성 복합체(MHC) 분자와 회합되는 단백질의 펩티드 단편을 제시하는 임의의 세포를 포함할 수 있다. APC는, 예를 들어, 대식세포, DC, 랑게르한스 세포, B-림프구 및 T 세포 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 바람직하게는, APC는 DC이다. 환자로부터의 자가유래 APC를 사용함으로써, 본 발명의 방법은, 이롭게도, 환자에 의해 발현된 MHC 분자의 맥락에서 제시된 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 동정할 수 있다. MHC 분자는 환자에 의해 발현된 임의의 MHC 분자, 예컨대, 비제한적으로, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR 분자일 수 있다. 본 발명의 방법은, 소수의 MHC 클래스 I 대립유전자를 선택하는 경우에만 유용할 수 있고, p53 돌연변이-반응성 T 세포(예컨대, MHC 사량체의 불완전한 세트)를 선택하는 시약의 제한된 이용가능성에 의해 제한될 수 있는, 예를 들어, MHC 분자 또는 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 동정하는 에피토프 예측 알고리즘을 사용하지 않고, 이롭게도, 환자에 의해 발현된 임의의 MHC 분자의 맥락에서 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 동정할 수 있다. 따라서, 본 발명의 양태에서, 본 발명의 방법은 이롭게도 APC를 환자에 의해 발현된 임의의 MHC 분자의 맥락에서 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도하고, 임의의 특정 MHC 분자로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 자가유래 APC는 항원-음성 자가유래 APC이다.

[0022] 환자의 자가유래 APC를, 하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도하는 것은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 본 발명의 양태에서, 환자의 자가유래 APC를, 하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도하는 것은 자가유래 APC를 1개 이하의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드의 풀(풀 내의 각각의 펩티드는 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을

포함함)로 펄스화시킴을 포함한다. 이에 관하여, 자가유래 APC는 APC가 펩티드를 내면화시키고, 세포 막 상에서 MHC 분자에 결합된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 나타내는 방식으로, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드의 풀과 함께 배양될 수 있다. APC를 펄스화시키는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예컨대 문헌[Solheim (Ed.), *Antigen Processing and Presentation Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Human Press, (2010)]에 기술된다. APC를 펄스화시키는 데 사용된 펩티드는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산을 포함할 수 있다. 펩티드는 돌연변이된 아미노산의 각각의 카복실 측면 및 아미노 측면 상의 p53 유전자에 의해 코딩된 내인성 p53 단백질로부터의 임의의 적합한 수의 연속 아미노산을 추가로 포함할 수 있다. 돌연변이의 각각의 측면을 플랭킹(flanking)하는 내인성 p53 단백질로부터의 연속 아미노산의 수는 제한되지 않고, 예를 들어, 약 4개, 약 5개, 약 6개, 약 7개, 약 8개, 약 9개, 약 10개, 약 11개, 약 12개, 약 13개, 약 14개, 약 15개, 약 16개, 약 17개, 약 18개, 약 19개, 약 20개, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위일 수 있다. 바람직하게는, 펩티드는 돌연변이된 아미노산의 각각의 측면 상의 내인성 p53 단백질로부터의 약 12개의 연속 아미노산을 포함한다. 한 양태에서, 펩티드 또는 펩티드의 풀은 하나 이상의 서열번호 2 내지 13의 돌연변이된 p53 펩티드를 포함한다(표 1).

[0023] 본 발명의 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 환자의 자가유래 APC를 유도하는 것은 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 APC에 도입함을 포함한다. 뉴클레오티드 서열은 APC가 세포 막 상에서 MHC 분자에 결합된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 발현하고 나타내도록 APC에 도입된다. 돌연변이된 p53 아미노산을 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 RNA 또는 DNA일 수 있다. 뉴클레오티드 서열을 APC에 도입하는 것은, 예컨대 상기 솔하임(Solheim) 등의 문헌에 기술된 바와 같이 당업계에 공지된 임의의 다양한 상이한 방식으로 수행될 수 있다. 뉴클레오티드 서열을 APC에 도입하는 데 유용한 기술의 비제한적인 예는 형질전환, 형질도입, 형질감염 및 전기천공을 포함한다. 한 양태에서, 상기 방법은 각각 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 1개 초과의 뉴클레오티드 서열을 제조하고, 뉴클레오티드 서열을 자가유래 APC의 상이한 집단에 도입함을 포함할 수 있다. 이에 관하여, 각각 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 발현하고 나타내는 자가유래 APC의 다수의 집단이 수득될 수 있다.

[0024] 한 양태에서, 상기 방법은 1개 초과의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 도입함을 포함할 수 있다. 이에 관하여, 본 발명의 양태에서, 자가유래 APC에 도입된 뉴클레오티드 서열은 탄뎀 미니유전자(TMG) 구축물이고, 이때 각각의 미니유전자는 p53 유전자를 포함하고, 각각의 p53 유전자는 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 암-특이적 p53 돌연변이를 포함한다. 각각의 미니유전자는 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이, 내인성 p53 단백질로부터의 임의의 적합한 수의 연속 아미노산에 의해 p53 돌연변이의 각각의 측면 상에 플랭킹된 하나의 p53 돌연변이를 코딩할 수 있다. 구축물 내의 미니유전자의 수는 비제한적이고, 예를 들어, 약 5개, 약 10개, 약 11개, 약 12개, 약 13개, 약 14개, 약 15개, 약 20개, 약 25개 이상, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위를 포함할 수 있다. 본 발명의 양태에서, TMG 구축물은 하나 이상의 서열번호 2 내지 13의 돌연변이된 p53 펩티드를 코딩한다. 예를 들어, TMG 구축물은 서열번호 14의 아미노산 서열을 코딩할 수 있다. APC는 TMG 구축물에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 발현하고, 세포 막 상에서 MHC 분자에 결합된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 나타낸다. 한 양태에서, 상기 방법은 1개 초과의 TMG 구축물(각각이 구축물은 상이한 세트의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩함)을 제조하고, 각각의 TMG 구축물을 자가유래 APC의 상이한 집단에 도입함을 포함할 수 있다. 이에 관하여, 각각의 집단이 상이한 TMG 구축물에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 발현하고 나타내는, 자가유래 APC의 다수의 집단이 수득될 수 있다.

[0025] 상기 방법은 환자의 자가유래 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 배양함을 포함할 수 있다. T 세포는 환자의 다수의 공급원, 예컨대 비제한적으로 종양, 혈액, 골수, 림프절, 흉선, 또는 다른 조직 또는 유체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 임의의 유형의 T 세포를 포함할 수 있고, 비제한적으로, CD4+/CD8+ 이중 양성 T 세포, CD4+ 헬퍼 T 세포, 예컨대 Th1 및Th2 세포, CD8+ T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포), 종양 침윤 세포(예컨대, 종양 침윤 림프구(TIL)), 말초 혈액 T 세포, 기억 T 세포, 천연 T 세포 등을 비롯한 임의의 발전 단계에 존재할 수 있다. T 세포는 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, 또는 CD4+ 및 CD8+ T 세포 둘 다일 수 있다. 상기 방법은 자가유래 T 세포가 APC에 의해 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합하고 면역학적으로 인식하는 방식으로, T 세포가 APC에 의해 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열과 만나도록 하는 자가유래 T 세포 및 자가유래 APC의 공-배양을 포함할 수 있다. 본 발명의 양태에서, 자가유래 T 세포는 자가유래 APC와 직접 접촉하며 공-배양되었다.

[0026] 상기 방법은 (a) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양되고, (b) 환자에 의해 발현

된 MHC 분자의 맥락에서 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포의 선택을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "항원 특이성"은 자가유래 T 세포가 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합하고 면역학적으로 인식할 수 있음을 의미한다. 선택은 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 동정하고, 이를 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는 T 세포로부터 분리함을 포함할 수 있다. 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포의 선택은 임의의 적합한 방식으로 수행될 수 있다. 본 발명의 양태에서, 상기 방법은 자가유래 T 세포를 선택하기 전에, 자가유래 T 세포의 수를, 예컨대 T 세포 성장 인자, 예컨대 인터류킨(IL)-2 또는 IL-15와의 공-배양에 의해, 또는 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기술된 바와 같이 확대시킴을 포함한다. 본 발명의 양태에서, 상기 방법은 자가유래 T 세포를 선택하기 전에, 자가유래 T 세포의 수를 T 세포 성장 인자, 예컨대 IL-2 또는 IL-15로 확대시킴을 포함하지 않는다.

[0027] 예를 들어, 자가유래 T 세포와 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 APC의 공-배양 시, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포는 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 동정하는 데 사용될 수 있는 임의의 하나 이상의 다양한 T 세포 활성화 마커를 발현할 수 있다. 이러한 T 세포 활성화 마커는, 비제한적으로, 프로그래밍된 세포 사멸 1(PD-1), 림프구-활성화 유전자 3(LAG-3), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 3(TIM-3), 4-1BB, OX40 및 CD107a를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것은 PD-1, LAG-3, TIM-3, 4-1BB, OX40 및 CD107a 중 임의의 하나 이상을 발현하는 T 세포의 선택을 포함한다. 하나 이상의 T 세포 활성화 마커를 발현하는 세포는, 예를 들어, 문헌[Turcotte et al., *Clin. Cancer Res.*, 20(2): 331-43 (2013)] 및 문헌[Gros et al., *J. Clin. Invest.*, 124(5): 2246-59 (2014)]에 기술된 형광-활성화된 세포 분류(FACS) 또는 자기-활성화된 세포 분류(MACS)와 같은 당업계에 공지된 임의의 다양한 기술을 사용하여, 마커의 발현을 기준으로 분류될 수 있다.

[0028] 본 발명의 다른 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것은 (i) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 APC와 공-배양 시, 음성 대조군에 의해 분비된 하나 이상의 사이토킨의 양과 비교하여, 더 큰 양의 하나 이상의 사이토킨을 분비하거나, (ii) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 APC와 공-배양 시, 하나 이상의 사이토킨을 분비하는 음성 대조군 T 세포의 수와 비교하여, 2배 이상의 수로 T 세포가 하나 이상의 사이토킨을 분비하는 T 세포를 선택함을 포함한다. 하나 이상의 사이토킨은 T 세포에 의한 이의 분비가 T 세포 활성화(예컨대, T 세포에 의해 발현된 T 세포 수용체(TCR)가 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합하고 면역학적으로 인식함)의 특징인 임의의 사이토킨을 포함할 수 있다. 이의 분비가 T 세포 활성화의 특징인, 사이토킨의 비제한적인 예는 IFN-γ, IL-2, 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α), 과립구/단핵구 콜로니 자극 인자(GM-CSF), IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-17 및 IL-22를 포함한다.

[0029] 예를 들어, 자가유래 T 세포는, (a) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 소정 농도의 펩티드(예컨대, 약 0.05 ng/mL 내지 약 10 μg/mL, 예컨대 0.05 ng/mL, 0.1 ng/mL, 0.5 ng/mL, 1 ng/mL, 5 ng/mL, 100 ng/mL, 1 μg/mL, 5 μg/mL 또는 10 μg/mL)로 펄스화된 항원-음성 APC, 또는 (b) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 APC와 공-배양 시, 음성 대조군에 의해 분비된 IFN-γ와 비교하여 2배 이상의 IFN-γ를 T 세포가 분비하는 경우, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 음성 대조군은, 예를 들어, (a) 동일한 농도의 무관 펩티드(예컨대, 야생형 아미노산 서열, 또는 돌연변이된 p53 아미노산 서열과 상이한 서열을 갖는 일부 다른 펩티드)로 펄스화된 항원-음성 APC, 또는 (b) 무관 펩티드 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 APC와 공-배양된 자가유래 T 세포(예컨대, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 유도됨)일 수 있다. 자가유래 T 세포는 또한, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 더 높은 농도의 펩티드로 펄스화된 항원-음성 APC와 공-배양 시, 음성 대조군, 예를 들어, 전술된 음성 대조군과 비교하여 더 큰 양의 IFN-γ를 T 세포가 분리하는 경우, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 "항원 특이성"을 가질 수 있다. IFN-γ 분비는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 측정될 수 있다.

[0030] 다르게는 또는 추가로, (a) 소정 농도의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 포함하는 펩티드로 펄스화된 항원-음성 APC, 또는 (b) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성 APC와 공-배양 시, IFN-γ를 분비하는 음성 대조군 T 세포의 수와 비교하여 2배 이상 많은 수의 T 세포가 IFN-γ를 분비하는 경우, 자가유래 T 세포는 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대해 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 펩티드 및 음성 대조군의 농도는 본 발명의 다른 양상과 관련하여 본원에서 기술되는 바와 같을 수 있다. IFN-γ를 분비하는 세포의 수는, 예를 들어, ELISOT와 같이 당업계에 공지된 방법에 의해 측정할 수 있

다.

[0031] 다르게는 또는 추가적으로, 자가유래 T 세포는 표적 세포가 동일한 표적 세포와 공-배양된 음성 대조군 T 세포에 대한 ELISPOT에 의해 검출되는 스팟의 수와 비교하여 2배 이상의 스팟이 (a) 저농도의 돌연변이된 p53 펩티드로 펄스화된 항원-음성, 적용가능한 HLA 분자 양성 표적 세포, 또는 (b) 돌연변이된 p53을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이, 돌연변이된 p53을 발현하도록 도입된 항원-음성 적용가능한 HLA 분자 양성 표적 세포와 공-배양 시 T 세포에 대한 ELISPOT에 의해 검출되는 경우, 돌연변이된 p53에 대해 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 펩티드 및 음성 대조군의 농도는 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기술될 수 있다.

[0032] 다르게는 또는 추가적으로, 자가유래 T 세포는 약 50개 초과의 스팟이 (a) 저농도의 돌연변이된 p53 펩티드로 펄스화된 항원-음성 적용가능한 HLA 분자 양성 표적 세포, 또는 (b) 돌연변이된 p53을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이, 표적 세포가 돌연변이된 p53을 발현하도록 도입되는 항원-음성 적용가능한 HLA 분자 양성 표적 세포와 공-배양 시 TCR을 발현하는 T 세포에 대한 ELISPOT에 의해 검출되는 경우, 돌연변이된 p53에 대해 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 펩티드의 농도는 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기술될 수 있다.

[0033] 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포가 (1) 본원에 기술된 임의의 하나 이상의 T 세포 활성화 마커를 발현하고, (2) 더 많은 양의 본원에 기술된 하나 이상의 사이토킨을 분비할 수 있지만, 본 발명의 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포는 더 많은 양의 하나 이상의 사이토킨을 분비하지 않으면서 임의의 하나 이상의 T 세포 활성화 마커를 발현할 수 있거나, 임의의 하나 이상의 T 세포 활성화 마커를 발현하지 않으면서 더 큰 양의 하나 이상의 사이토킨을 분비할 수 있다.

[0034] 본 발명의 다른 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택하는 것은 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 선택적으로 성장시킴을 포함한다. 이에 관하여, 상기 방법은 자가유래 T 세포를 자가유래 APC와, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 성장을 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는 T 세포의 성장보다 선호하도록 하는 방식으로, 공-배양함을 포함할 수 있다. 따라서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는 T 세포와 비교하여 더 높은 비율로 갖는 T 세포의 집단이 제공된다.

[0035] 본 발명의 양태에서, 상기 방법은 환자로부터의 종양의 다수의 단편을 수득하고, 다수의 단편 각각으로부터의 자가유래 T 세포를, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 개별적으로 공-배양하고, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성에 대해 다수의 단편 각각으로부터의 T 세포를 개별적으로 평가함을 포함한다.

[0036] T 세포가 다수의 돌연변이된 p53 아미노산 서열(예컨대, TMG 구축물에 의해 코딩된 다수의 돌연변이된 p53 아미노산 서열, 또는 자가유래 APC 상으로 펄스화된 펩티드의 풀 내의 다수의 돌연변이된 p53 아미노산 서열)을 발현하는 자가유래 APC와 공-배양되는 본 발명의 양태에서, 자가유래 T 세포의 선택은 다수의 돌연변이된 p53 아미노산 서열 각각에 대한 항원 특이성에 대해 자가유래 T 세포를 개별적으로 평가함을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이(예를 들어, 구축물에 의해 코딩된 상이한 돌연변이된 p53 아미노산 서열(또는 풀 내에 포함됨)을 각각 제시하는 별개의 APC 집단을 제공함으로써), 환자의 자가유래 APC를, 구축물에 의해 코딩된 각각의 돌연변이된 p53 아미노산 서열(또는 풀 내에 포함됨)을 제시하도록 개별적으로 유도함을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이, 환자의 자가유래 T 세포를, 각각 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC의 상이한 집단과 개별적으로 공-배양함을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이, (a) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양되고, (b) 환자에 의해 발현된 MHC 분자의 맥락에서 제시된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 자가유래 T 세포를 개별적으로 선택함을 추가로 포함할 수 있다. 이에 관하여, 상기 방법은 다수의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 코딩하는 TMG 구축물에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열(또는 풀 내에 포함됨)이 자가유래 T 세포에 의해(예컨대, 제거 과정에 의해) 면역학적으로 인식되는 것을 측정함을 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명의 양태에서, 상기 방법은 선택된 자가유래 T 세포의 수를 확대하여 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단을 수득함을 추가로 포함한다. 선택된 세포의 수의 확대은, 예를 들어, 미국 특허공보 제8,034,334호; 미국 특허공보 제8,383,099호; 미국 특허출원공보 제2012/0244133호; 문헌[Dudley et al., *J. Immunother.*, 26:332-342 (2003)]; 및 문헌[Riddell et

al., *J. Immunol. Methods*, 128:189-201 (1990)]에 기술된 바와 같이 당업계에 공지되어 있는 많은 방법 중 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 한 양태에서, T 세포의 수의 증식은 OKT3 항체, IL-2, 및 공여자(feeder) PBMC(예를 들어, 방사선조사된 동종이계 PBMC)와 함께 T 세포를 배양함으로써 수행된다. 이에 관하여, 본 발명의 방법은, 이롭게도, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 다수의 T 세포를 생성할 수 있다.

[0038] 본 발명의 방법에 의해 단리된 T 세포는 입양 세포 요법을 위한 세포를 제조하는 데 유용할 수 있다. 이에 관하여, 본 발명의 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 T 세포를 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 단리하는 단계; 및 선택된 자가유래 T 세포의 수를 확대하여 암-특이적 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포의 집단을 수득하는 단계를 포함한다. 선택된 세포의 수를 확대하는 것은 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0039] 본 발명의 다른 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원-결합 부분을 단리하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 단리하는 단계를 포함할 수 있다.

[0040] 상기 방법은 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 선택된 T 세포로부터 단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 이때 TCR 또는 이의 항원-결합 부분은 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는다. 본 발명의 양태에서, TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 단리하기 전에, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 선택된 T 세포의 수는 확대될 수 있다. 선택된 세포의 수를 확대하는 것은 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 본 발명의 다른 양태에서, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 선택된 T 세포의 수는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 단리하기 전에 확대되지 않는다. 예를 들어, TCR 또는 이의 항원-결합 부분은 단일 세포로부터 단리될 수 있다.

[0041] TCR의 "항원-결합 부분"은, 본원에 사용된 바와 같이, 항원-결합 부분이 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합되는 한, TCR의 일부인, 연속 아미노산을 포함하는 임의의 부분을 지칭한다. 용어 "항원-결합 부분"은 상기 기능성 부분이 이의 일부인 TCR(모 TCR)의 생물 활성을 유지하는, TCR의 임의의 부분 또는 단편을 말한다. 상기 항원-결합 부분은, 예를 들어, 모 TCR과 비교하여 유사한 정도로, 동일한 정도로 또는 더 높은 정도로, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합하거나, 암을 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 유지하는, TCR의 상기 부분을 포함한다. 모 TCR과 관련하여, 기능성 부분은, 예를 들어, 모 TCR의 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 68%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 이상을 차지할 수 있다.

[0042] 항원-결합 부분은 TCR의 α 및 β 쇄 중 하나 또는 둘 다의 항원-결합 부분, 예컨대 TCR의 α 쇄 및/또는 β 쇄의 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 양태에서, 항원-결합 부분은 α 쇄의 CDR1(CDR1α), α 쇄의 CDR2(CDR2α), α 쇄의 CDR3(CDR3α), β 쇄의 CDR1(CDR1β), β 쇄의 CDR2(CDR2β), β 쇄의 CDR3(CDR3β), 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 항원-결합 부분은 CDR1α, CDR2α 및 CDR3α의 아미노산 서열; CDR1β, CDR2β 및 CDR3β의 아미노산 서열; 또는 TCR의 CDR1α, CDR2α, CDR3α, CDR1β, CDR2β 및 CDR3β 모두의 아미노산 서열을 포함한다.

[0043] 본 발명의 양태에서, 항원-결합 부분은, 예를 들어, 상기 제시된 CDR 영역의 조합을 포함하는 TCR의 가변 영역을 포함할 수 있다. 이에 관하여, 항원-결합 부분은 α 쇄의 가변 영역의 아미노산 서열(Vα), β 쇄의 가변 영역의 아미노산 서열(Vβ), 또는 TCR의 Vα 및 Vβ 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명의 양태에서, 항원-결합 부분은 가변 영역 및 불변 영역의 조합을 포함할 수 있다. 이에 관하여, 항원-결합 부분은 TCR의 α 또는 β 쇄, 또는 α 및 β 쇄 둘 다의 전장을 포함할 수 있다.

[0045] TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 선택된 T 세포로부터 단리하는 것은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 확립된 분자 클로닝 기술 및 시약, 예를 들어, TCR-α 및 -β 쇄 불변 프라이머를 사용하는 cDNA 단부의 5' 급속 증폭(RACE) 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 RNA를 선택된 T 세포로부터 단리하고, TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 서열결정함을 포함할 수

있다. 다르게는 또는 추가적으로, TCR 핵산 서열을 단리하는 데 유용한 기술 및 시스템은, 예를 들어, 단일 세포 역 전사 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR), 바이오인포매틱 재구축, 제한 희석 클로닝, 플루다임 시스템(플루다임 코포레이션(Fluidigm Corporation), 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재), 빈도 짝짓기에 의한 TCR α 및 TCR β 쇄의 심층 서열결정, 어댑티브 바이오테크놀로지스(Adaptive Biotechnologis, 미국 워싱턴주 시애틀 소재)로부터의 TCR α 및 β 쇄 쌍을 동정하는 페어세크(PAIRSEQ) 방법, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0046] 본 발명의 양태에서, 상기 방법은, 예컨대 문헌[Green et al. (Eds.), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 4th Ed. (2012)]에 기술된 확립된 분자 클로닝 기술을 사용하여 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 재조합 발현 벡터 내로 클로닝함을 포함할 수 있다. 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "재조합 발현 벡터"는, 구조물이 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 벡터가 세포내에서 발현된 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 갖기에 충분한 조건 하에서 세포와 접촉하는 경우, 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 발현을 허용하는 유전자-변형된 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 구조물을 의미한다. 벡터는 전체로서는 천연이 아닐 수 있다. 그러나, 상기 벡터의 일부는 천연일 수 있다. 재조합 발현 벡터는, 단일-가닥 또는 이중-가닥이고 합성되거나 부분적으로 천연 공급원으로부터 수득될 수 있고 천연, 비-천연 또는 변이된 뉴클레오티드를 함유할 수 있는, DNA(예컨대, 상보적 DCA(cDNA)) 및 RNA를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 임의의 유형의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 천연, 비-천연 뉴클레오티드간 결합, 또는 두 유형 모두의 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게, 비-천연 또는 변이된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드간 결합은 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0047] 재조합 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있고, 임의의 적합한 숙주 세포를 형질전환시키거나 형질감염시키는 데 사용될 수 있다. 적합한 벡터로는 플라스미드 및 바이러스와 같은, 증식 및 팽창성장을 위해 또는 발현을 위해 또는 둘 다를 위해 설계된 벡터가 포함된다. 벡터는 트랜스포손/트랜스포사제, pUC 시리즈(퍼멘타스 라이프 사이언시즈(Fermentas Life Sciences)), pBluescript 시리즈(스트라타진(Stratagene), 미국 캘리포니아주 라졸라 소재), pET 시리즈(노바겐(Novagen), 미국 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 시리즈(파마시아 바이오테크(Pharmacia Biotech), 스웨덴 웁살라 소재), 및 pEX 시리즈(클론테크(Clontech), 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예를 들어, λGT10, λGT11, λZapII(스트라타진), λEMBL4 및 λNM1149도 또한 사용될 수 있다. 식물 발현 벡터의 예로는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(클론테크)가 포함된다. 동물 발현 벡터의 예로는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(클론테크)가 포함된다. 바람직하게, 재조합 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어, 레트로바이러스 벡터이다.

[0048] 본 발명의 방법에 의해 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분은 입양 세포 요법을 위한 세포를 제조하는 데 유용할 수 있다. 이에 관하여, 본 발명의 양태는 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포 집단의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 단리하는 단계; 및 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 숙주 세포에 도입하여 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 세포를 수득하는 단계를 포함한다.

[0049] 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열(예컨대, 재조합 발현 벡터)을 숙주 세포에 도입하는 것은, 예컨대 상기 그린(Green) 등의 문헌에 기술된 바와 같이 당업계에 공지된 임의의 다양한 상이한 방식으로 수행될 수 있다. 뉴클레오티드 서열을 숙주 세포에 도입하는 데 유용한 기술의 비제한적인 예는 형질전환, 형질도입, 형질감염, 전좌 및 전기천공을 포함한다.

[0050] TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입되는 숙주 세포는 재조합 발현 벡터를 함유할 수 있는 임의의 유형의 세포일 수 있다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어, 식물, 동물, 진균 또는 조류(algae)일 수 있거나, 원핵 세포, 예를 들어, 세균 또는 원생동물일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포이거나 1차 세포일 수 있다. 즉, 유기체, 예를 들어, 인간으로부터 직접 단리될 수 있다. 숙주 세포는 부착 세포 또는 현탁된 세포, 즉, 현탁액 중에서 성장하는 세포일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, DH5α 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*) 세포, 차이니즈 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK293 세포 등을 포함한다. 재조합 발현 벡터를 증식시키거나 복제할 목적을 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 원핵 세포, 예를 들어, DH5α 세포이다. TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 생성할 목적을 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 포유동물 세포이다. 가장 바람직하게, 숙주 세포는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직으로부터 유래할 수 있고, 임의의 발달 단계의 세포일 수

있지만, 숙주 세포는 바람직하게는 PBL 또는 PBMC이다. 보다 바람직하게, 숙주 세포는 T 세포이다.

[0051] 본 발명의 양태에서, PBMC는 T 세포를 포함한다. T 세포는 임의의 유형의 T 세포일 수 있다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이려는 것은 아니지만, 덜 분화된 "젊은" T 세포가 더 분화된 "늙은" T 세포와 비교하여 더 큰 생체내 지속성, 증식 및 항종양 활성 중 임의의 하나 이상과 연관될 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명의 방법은, 이롭게도, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 동정하고 단리하고, TCR 또는 이의 항원-결합 부분을, "늙은" T 세포(예컨대, 환자의 종양 내의 효과기 세포)와 비교하여 더 큰 생체내 지속성, 증식 및 항종양 활성 중 임의의 하나 이상을 제공할 수 있는 "젊은" T 세포에 도입할 수 있다.

[0052] 본 발명의 양태에서, 본 발명의 방법은 재발(또한, "핫스팟"으로 지칭됨) 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 동정하고 단리한다. 이에 관하여, 상기 방법은 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 환자에 대해 동종이계인 숙주 세포에 도입함을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 단리된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을, 종양이 동일한 MHC 분자의 맥락에서 동일한 p53 돌연변이를 발현하는 다른 환자로부터의 숙주 세포에 도입함을 포함할 수 있다.

[0053] 본 발명의 양태에서, 상기 방법은 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 발현하는 숙주 세포의 수를 확대시킴을 추가로 포함할 수 있다. 숙주 세포의 수는, 예를 들어, 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 바와 같이 확대될 수 있다. 이에 관하여, 본 발명의 방법은, 이롭게도, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 다수의 T 세포를 생성할 수 있다.

[0054] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 다른 양상에 관하여 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 제조된 단리된 세포 집단을 제공한다. 세포 집단은, 하나 이상의 다른 세포, 예컨대 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는 PBMC, 또는 T 세포가 아닌 세포, 예컨대 B 세포, 대식세포, 호중구, 적혈구, 간세포, 내피 세포, 상피 세포, 근육 세포, 뇌 세포 등 이외에, T 세포 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 포함하는 이종 집단일 수 있다. 다르게는, 세포 집단은 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 주로 포함하는(예컨대, 본질적으로 이루어진) 실질적인 동종 집단일 수 있다. 상기 집단은 또한 집단의 모든 세포가 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖도록, 집단의 모든 세포가 단일 T 세포의 클론인, 클론 세포 집단일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 세포 집단은, 본원에 기술된 바와 같이, T 세포 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 포함하는 클론 집단이다. 본 발명의 양태에서, 세포 집단의 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100%, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위는 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포를 포함한다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이려는 것은 아니지만, 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 높은 비율의 T 세포를 포함하는 세포 집단이 이롭게도 T 세포의 기능, 예컨대 암 세포의 파괴를 표적으로 하고/거나 암을 치료 또는 예방하는 T 세포의 능력을 방해할 수 있는 무관 세포를 더 낮은 비율로 가질 수 있는 것으로 여겨진다.

[0055] 본 발명의 세포 집단은 약학 조성물과 같은 조성물로 제형화될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 본 발명의 임의의 세포 집단 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 다르게는, 본 발명의 약학 조성물은 또 다른 약학적으로 활성인 약제 또는 약물, 예를 들어, 화학요법제, 예를 들어, 아스파라기나제, 부설판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리툭시맙, 빈블라스틴, 빈크리스틴 등과 함께 본 발명의 세포 집단을 포함할 수 있다.

[0056] 바람직하게, 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다. 약학 조성물과 관련하여, 담체는 고려 중인 특정한 본 발명의 세포 집단에 통상적으로 사용되는 임의의 담체일 수 있다. 이러한 약학적으로 허용되는 담체는 당업자에게 주지되어 있고, 대중이 용이하게 이용가능하다. 약학적으로 허용되는 담체는 사용 조건 하에서 해로운 부작용 또는 독성을 갖지 않는 물질인 것이 바람직하다.

[0057] 담체의 선택은 부분적으로, 특정한 본 발명의 세포 집단에 의해서 뿐만 아니라, 본 발명의 세포 집단을 투여하기 위해 사용되는 특정 방법에 의해서 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물의 다양한 적절한 제형이

존재한다. 적절한 제형은 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 종양내, 척추강내 또는 복강내 투여를 위한 임의의 제형을 포함할 수 있다. 본 발명의 세포 집단을 투여하기 위해 1개 초과의 많은 경로가 이용될 수 있고, 특정한 경우에, 특정한 경로가 또 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있다.

[0058] 바람직하게, 본 발명의 세포 집단은 주사에 의해, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 본 발명의 세포 집단이 투여되는 경우, 주사용 세포를 위한 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 생리 식염수(물 중 약 0.90%(w/v)의 NaCl, 물 중 약 300 mOsm/L NaCl, 또는 물 1 L 당 약 9.0 g NaCl), 노르모솔(NORMOSOL) R 전해질 용액(애보트(Abbott), 미국 일리노이주 시카고 소재), 플라스마-라이트 A(PLASMA-LYTE A)(박스터(Baxter), 미국 일리노이주 디어필드 소재), 물 중 약 5% 덱스트로스, 또는 링거스(Ringer's) 락테이트와 같은 임의의 등장성 담체를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 약학적으로 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민으로 보충된다.

[0059] 본 발명의 세포 집단 및 약학 조성물이 암의 치료 또는 예방 방법에 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이려는 것은 아니지만, 본 발명의 T 세포는 세포에 의해 발현된 TCR이 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 발현하는 표적 세포에 대한 면역 응답을 매개할 수 있도록, 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 것으로 여겨진다. 이에 관하여, 본 발명의 양태는 본원에 기술된 임의의 약학 조성물 또는 세포 집단을 포유동물에서 암의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0060] 용어 "치료하다" 및 "예방하다", 및 이로부터 파생된 단어는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 반드시 100% 또는 완전한 치료 또는 예방을 의미하지는 않는다. 더 정확히 말하면, 당업자가 잠재적인 이점 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인지하는 다양한 정도의 치료 또는 예방이 존재한다. 이와 관련하여, 본 발명의 방법은 포유동물에서 암의 다양한 임의 수준의 치료 또는 예방을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료 또는 예방은 치료되거나 예방되는 암의 하나 이상의 병태 또는 증상의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료 또는 예방은 종양의 관해를 촉진하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 목적에 있어서, "예방"은 암, 또는 이의 증상 또는 병태의 개시를 지연시키는 것을 포함할 수 있다. 다르게는 또는 추가로, "예방"은 암, 또는 이의 증상 또는 병태의 재발을 예방하거나 지연시키는 것을 포함할 수 있다.

[0061] 본 발명의 목적을 위하여, 투여되는 본 발명의 세포 집단 또는 약학 조성물의 양 또는 용량(예컨대, 본 발명의 세포 집단이 투여될 때, 세포의 수)은 포유동물에서 합리적인 시기에 걸쳐, 예컨대 치료적 또는 예방적 응답을 발휘하기에 충분하여야 한다. 예를 들어, 본 발명의 세포 집단 또는 약학 조성물의 용량은, 투여 시간으로부터 약 2시간 이상, 예를 들어, 12 내지 24시간 이상의 기간 동안 암-특이적 p53 돌연변이에 의해 코딩된 돌연변이된 p53 아미노산 서열에 결합하거나, 암을 검출, 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 특정 양태에서, 상기 기간은 훨씬 더 길 수 있다. 용량은, 특정한 본 발명의 세포 집단 또는 약학 조성물의 효능 및 포유동물(예컨대, 인간)의 병태뿐만 아니라, 치료될 포유동물(예컨대, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0062] 투여되는 용량을 결정하기 위한 많은 분석법이 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 목적에 있어서, 각각에 상이한 용량의 T 세포가 제공되는 일군의 포유동물들 중에서 한 포유동물에게 상기 T 세포의 제공 용량을 투여시 표적 세포가 용해되거나 T 세포에 의해 IFN-γ가 분비되는 정도를 비교하는 것을 포함하는 분석법을 이용하여 포유동물에게 투여될 출발 용량을 결정할 수 있다. 특정 용량의 투여시 표적 세포가 용해되거나 IFN-γ가 분비되는 정도는 당업계에 공지된 방법에 의해 분석될 수 있다.

[0063] 본 발명의 세포 집단 또는 약학 조성물의 용량은 특정한 본 발명의 TCR 물질의 투여에 수반될 수 있는 임의의 불리한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 또한 결정될 것이다. 전형적으로, 주치의가, 연령, 체중, 일반 건강상태, 식단, 성별, 투여될 본 발명의 세포 집단 또는 약학 조성물, 투여 경로, 및 치료되는 병태의 중증도와 같은 다양한 요인을 고려하여, 각 개개 환자를 치료하는 본 발명의 TCR 물질의 투여량을 결정할 것이다.

[0064] 본 발명의 세포 집단이 투여되는 양태에서, 주입 당 투여된 세포의 수는, 예를 들어, 1 x 10^6 내지 100 x 10^9개 세포의 범위에서 변할 수 있지만; 이러한 예시적인 범위보다 적거나 많은 양도 본 발명의 범주에 속한다. 예를 들어, 본 발명의 숙주 세포의 일일 용량은 약 1 x 10^6 내지 약 150 x 10^9개 세포(예컨대, 약 5 x 10^6개 세포, 약 25 x 10^6개 세포, 약 500 x 10^6개 세포, 약 1 x 10^9개 세포, 약 5 x 10^9개 세포, 약 20 x 10^9개 세포, 약 30 x 10^9개 세포, 약 40 x 10^9개 세포, 약 60 x 10^9개 세포, 약 80 x 10^9개 세포, 약 100 x 10^9개 세포, 약 120 x 10^9개 세포, 약 130 x 10^9개 세포, 약 150 x 10^9개 세포, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위), 바람직하게는 약 10 x 10^6 내지 약 130 x 10^9개 세포(예컨대, 약 20 x 10^6개 세포, 약 30 x 10^6개 세포, 약 40 x 10^6개

세포, 약 60 x 10^6개 세포, 약 70 x 10^6개 세포, 약 80 x 10^6개 세포, 약 90 x 10^6개 세포, 약 10 x 10^9개 세포, 약 25 x 10^9개 세포, 약 50 x 10^9개 세포, 약 75 x 10^9개 세포, 약 90 x 10^9개 세포, 약 100 x 10^9개 세포, 약 110 x 10^9개 세포, 약 120 x 10^9개 세포, 약 130 x 10^9개 세포, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위), 더욱 바람직하게는 약 100 x 10^6 내지 약 130 x 10^9개 세포(예컨대, 약 120 x 10^6개 세포, 약 250 x 10^6개 세포, 약 350 x 10^6개 세포, 약 450 x 10^6개 세포, 약 650 x 10^6개 세포, 약 800 x 10^6개 세포, 약 900 x 10^6개 세포, 약 3 x 10^9개 세포, 약 30 x 10^9개 세포, 약 45 x 10^9개 세포, 약 50 x 10^9개 세포, 약 75 x 10^9개 세포, 약 90 x 10^9개 세포, 약 100 x 10^9개 세포, 약 110 x 10^9개 세포, 약 120 x 10^9개 세포, 약 130 x 10^9개 세포, 또는 임의의 2개의 상기 값에 의해 한정된 범위)일 수 있다.

[0065] 본 발명의 방법에 있어서, 세포 집단이 투여되는 경우, 상기 세포는 포유동물에 대해 동종이계 또는 자가유래인 세포일 수 있다. 바람직하게는, 상기 세포는 포유동물에 대해 자가유래이다.

[0066] 본 발명의 다른 양태는 포유동물에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기술된 임의의 단리된 세포 집단 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0067] 본 발명의 방법과 관련하여, 암은, 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 포상횡문근육종, 뼈암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강암, 질암, 외음부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 암, 결장암, 대장암, 자궁내막암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종, 신경교종, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 하인두암, 콩팥암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비-호지킨 림프종, 구강인두암, 난소암, 음경암, 췌장암, 복막, 장막 및 장간막 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암, 피부암, 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 요관암 및 방광암 중 임의의 암을 포함한 임의의 암일 수 있다. 바람직한 양태에서, 암은 돌연변이된 p53을 발현하는 암이다. 암은 서열번호 1의 위치 175, 220, 245, 248, 249, 273 및 282 중 하나 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 p53을 발현할 수 있다. 암은 하기 인간 p53 돌연변이 중 임의의 하나 이상을 갖는 p53을 발현할 수 있다: R175H, Y220C, G245D, G245S, R248L, R248Q, R248W, R249S, R273H, R273C, R273L 및 R282W. 바람직하게는, 암은 상피암 또는 담관암종, 흑색종, 결장암, 직장암, 난소암, 자궁내막암, 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 자궁경부암, 두경부암, 유방암, 췌장암 또는 방광암이다.

[0068] 본 발명의 방법에서 언급된 포유동물은 임의의 포유동물일 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "포유동물"은 마우스 및 햄스터와 같은 설치목의 포유동물, 및 토끼와 같은 중치목의 포유동물을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 임의의 포유동물을 말한다. 포유동물은 고양이과(고양이) 및 개과(개)를 포함한 식육목의 포유동물인 것이 바람직하다. 바람직하게는, 포유동물은 소과(소) 및 돼지과(돼지)를 포함한 우제목, 또는 말과(말)를 포함한 기제목의 포유동물이다. 바람직하게는, 포유동물은 영장목, 세보이드(Ceboid) 또는 시모이드(Simoid)(원숭이), 또는 진원류목(인간 및 유인원)의 포유동물인 것이 가장 바람직하다. 더욱 바람직한 포유동물은 인간이다.

[0069] 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 예시하지만, 어떤 식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해해서는 안 됨은 당연하다.

[0070] **실시예**

[0071] 표 1 내지 3에 제시된 아미노산 서열을 하기 실시예에 기술된 실험에 사용하였다.

[0072] [표 1]

서열번호	명칭	서열
2	LP-p53-R175H-MUT	YKQSQHMTEVVRHCPHHERCSDSDG
3	LP-p53-R273H-MUT	SGNLLGRNSFEVHVCACPGRDRRTE
4	LP-p53-R248L-MUT	YMCNSSCMGGMNLRPILTIITLEDS
5	LP-p53-R282W-MUT	FEVRVCACPGRDWRTEEENLRKKGE
6	LP-p53-R273C-MUT	SGNLLGRNSFEVCVCACPGRDRRTE
7	LP-p53-G245S-MUT	HYNYMCNSSCMGSMNRRPILTIITL
8	LP-p53-R248Q-MUT	YMCNSSCMGGMNQRPILTIITLEDS
9	LP-p53-G245D-MUT	HYNYMCNSSCMGDMNRRPILTIITL
10	LP-p53-R273L-MUT	SGNLLGRNSFEVLVCACPGRDRRTE
11	LP-p53-R248W-MUT	YMCNSSCMGGMNWRPILTIITLEDS
12	LP-p53-Y220C-MUT	DRNTFRHSVVVPCEPPEVGSDCTTI
13	LP-p53-R249S-MUT	MCNSSCMGGMNRSPILTIITLEDSS

[0073]

[0074] 표 1의 펩티드의 야생형 버전은 표 2에 제시된다.

[0075] [표 2]

서열번호	명칭	서열
15	LP-p53-R175-WT	YKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDG
16	LP-p53-R273-WT	SGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTE
17	LP-p53-R248-WT	YMCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDS
18	LP-p53-R282-WT	FEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGE
19	LP-p53-G245-WT	HYNYMCNSSCMGGMNRRPILTIITL
20	LP-p53-Y220-WT	DRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTI
21	LP-p53-R249-WT	MCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSS

[0076]

[0077] [표 3]

서열번호	명칭	서열
14	TMG-p53-MUT	YKQSQHMTEVVRHCPHHERCSDSDGSGNLLGRNSFEVHVCACPGRDRRTEYMCNS SCMGGMNLRPILTIITLEDSFEVRVCACPGRDWRTEEENLRKKGESGNLLGRNSF EVCVCACPGRDRRTEHYNYMCNSSCMGSMNRRPILTIITLYMCNSSCMGGMNQRP ILTIITLEDSHYNYMCNSSCMGDMNRRPILTIITLSGNLLGRNSFEVLVCACPGR DRRTEYMCNSSCMGGMNWRPILTIITLEDSDRNTFRHSVVVPCEPPEVGSDCTTI MCNSSCMGGMNRSPILTIITLEDSS
22	TMG-p53-WT	YKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDGSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEYMCNS SCMGGMNRRPILTIITLEDSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGESGNLLGRNSF EVRVCACPGRDRRTEHYNYMCNSSCMGGMNRRPILTIITLYMCNSSCMGGMNRRP ILTIITLEDSHYNYMCNSSCMGGMNRRPILTIITLSGNLLGRNSFEVRVCACPGR DRRTEYMCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTI MCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSS

[0078]

[0079] **실시예 1**

[0080] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4141에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는

또한 환자 4141로부터의 TCR의 단리 및 특이적 반응성을 나타낸다.

[0081] 실험을 환자 4141에 대한 도 1 및 45 내지 48에 기술된 바와 같이 수행하였다. 환자 4141로부터의 TIL 단편 F12 및 주입 백 TIL(Rx1), 및 환자 4196로부터의 p53-R175H-특이적 TCR 또는 모의 형질도입된 T 세포를 효과기로서 사용하였다. T 세포 효과기 및 HLA-A*02:01 APC(환자 4141에 대해 자가유래)의 공-배양물을 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공하거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R175 서열 또는 돌연변이된 p53-R175H 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화시켰다. T 세포 단독(표적 부재)은 음성 대조군이고, PMA 및 Iono는 양성 대조군(격자 막대)였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 1에 제시된다.

[0082] 자가유래 APC를 무관 돌연변이를 코딩하는 TMG, WT p53 서열, 또는 R175H를 포함하는 돌연변이된 p53 서열로 형질감염시켰다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 다음 날, 환자 4141로부터의 TIL(단편 배양 12)을 밤새 37℃에서 TMG-형질감염된 APC와 공-배양하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT로 평가하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4-CD8+를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 45에 제시된다.

[0083] COS7 세포(2.5×10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 다음 날, 세포를 환자 4141로부터의 개별적인 HLA 대립유전자, 및 기타 유전자 부재, WT TP53 TMG, 또는 p53-R175H 서열을 함유하는 돌연변이된 TP53 TMG로 공-형질감염시켰다. 환자 4141로부터의 p53-R175H에 대한 특이성을 갖는 TIL(단편 배양 12)을 다음 날 형질감염된 COS7 세포와 공-배양하고, 밤새 37℃에서 항온처리하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT로 평가하였다. 결과는 도 46에 제시된다.

[0084] T 세포 발현 모의군(TCR 부재) 또는 4141-TCR1a2를 T2 종양 세포(HLA-A*02:01을 발현함)와 공-배양하였다. T2 세포를 2시간 동안 37℃에서 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R175 펩티드 HMTEVVRRC(서열번호 532) 또는 돌연변이된 p53-R175H 펩티드 HMTEVVRHC(서열번호 530)로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 펩티드로 펄스화시켰다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISA로 평가하였다. 결과는 도 47에 제시된다.

[0085] 4141-TCR1a2를 발현하는 T 세포를 밤새 37℃에서 Saos2 세포(p53-NULL 및 HLA-A*02:01+)와 공-배양하고, 이것은 비-조작되거나 전장 p53-R175H 단백질을 과발현하도록 조작되었다. 분비의 억제제(모넨신 및 브레펠딘 A)를 첨가하여 T 세포 내에서 사이토킨을 포획하도록 공-배양하였다. 6시간의 공-배양 후, 세포를 고정하고, 투과시키고, 이어서 IL-2, CD107a, IFN-γ 및 종양 괴사 인자-α(TNFα)에 대해 염색하였다. 유세포분석을 사용하여 림프구 게이트를 기준으로 공-배양물을 분석하였다. 결과는 도 48에 제시된다.

[0086] 환자 4141로부터 단리된 TCR **4141-TCR1a2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 467)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 468)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 469)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 470)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 471)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 472)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 473)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 474)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 475)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 476)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0087] 암 반응성 T 세포는 후술된 바와 같이 동정되었다. TCR을 후술된 바와 같이 단리하였다.

[0088] **TCR 명칭: 4141-TCR1a2**

[0089] **p53 돌연변이의 인식: R175H**

[0090] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0091] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4141 주입 백 TIL을 p53mutTMG와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0092] **TCR을 동정하기 위한 방법: α 쇄에 대한 단일 세포 RT-PCR 및 이어서 TA TOPO 클로닝 키트(써모 피셔 사이언티픽, 미국 매사추세츠주 왈탐 소재)**

[0093] **TCR 배향: α-β**

[0094] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0095] MASIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQELGKGPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPE DSAVYFCAASKSAIMVVLQTSSSLELALCLLSSQV*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSN QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHPQL LGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSL YFCASSIQQGADTQYFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLR VSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 587)

[0096] 환자 4141로부터의 4141-TCR1a2에 대한 통계는 하기 표 4에 제시된다.

[0097] [표 4]

[0098]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	비공지 (TA TOPO 클로닝)	적용가능하지 않음
CDR3β	58	60.4%

[0099] **실시예 2**

[0100] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4130에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별").

[0101] 실험을 환자 4130에 대해 도 2에 기술된 바와 같이 수행하였다. 환자 4130으로부터의 TIL 단편(F14, F20 및 F24)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R273 서열 또는 돌연변이된 p53-R273H 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 2에 제시된다.

[0102] **실시예 3**

[0103] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4259에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는 또한 환자 4259로부터 단리된 TCR의 단리 및 특이적 반응성을 나타낸다.

[0104] 실험을 환자 4259에 대해 도 3 내지 8 및 49 내지 53에 기술된 바와 같이 수행하였다. 환자 4259로부터의 TIL 단편(n=18)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 3에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 4 및 5에 제시된다.

[0105] 환자 4259로부터의 TIL 단편(n=18)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-Y220 서열 또는 돌연변이된 p53-Y220C 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 6에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 7 및 8에 제시된다.

[0106] 환자 4259로부터의 TIL 단편 배양 6을 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-Y220 서열 또는 돌연변이된 p53-Y220C 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 49에 제시된다.

[0107] 자가유래 APC를 WT p53-Y220 또는 돌연변이된 p53-Y220C 서열에 상응하는 감소하는 농도의 25개 아미노산 펩티

드로 2시간 동안 37℃에서 펄스화시켰다. 환자 4259로부터의 TIL 단편 배양 6을 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) 게이팅 후 유세포분석에 의해 검정하였다. 결과는 도 50에 제시된다.

[0108] 자가유래 항원 제시 세포를 DMSO, WT p53-Y220 펩티드 RNTFRHSVVVPYE(서열번호 533) 또는 돌연변이된 p53-Y220C 펩티드 RNTFRHSVVVPCE(서열번호 534)로 2시간 동안 37℃에서 펄스화시켰다. 과량의 펩티드를 세척하였다. p53-Y220C에 대한 특이성을 갖는 환자 4259로부터의 TIL(단편 배양 6)을 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 51에 제시된다.

[0109] COS7 세포(2.5 x 10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 다음 날, 세포를 환자 4259로부터의 개별적인 HLA 대립유전자로 공-형질감염시켰다. 다음 날, DMSO 또는 p53-Y220C 펩티드 RNTFRHSVVVPCE(서열번호 534)를 2시간 동안 형질감염된 COS7 세포 상에서 펄스화시켰다. 과량의 펩티드를 세척하였다. 환자 4259로부터의 TIL 단편 배양 6을 첨가하였다(10^5개 세포/웰). 공-배양을 밤새 37℃에서 항온처리하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 → CD3+(T 세포) → CD8-CD4+ 게이팅 후 유세포분석에 의해 검정하였다. 결과는 도 52에 제시된다.

[0110] 환자 4259에 대해 자가유래 APC를 WT p53-Y220 또는 돌연변이된 p53-Y220C 서열에 상응하는 25개 아미노산 펩티드로 2시간 동안 37℃에서 펄스화시켰다. 과량의 펩티드를 세척하였다. 4259-F6-TCR을 발현하는 T 세포를 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 도입된 TCR을 마우스 TCRβ(mTCR)로 측정하였다. 결과는 표 5에 제시된다.

[0111] [표 5]

	WT p53-Y220	Mut p53-Y220C
4-1BB+/mTCR+	0.27	5.22
4-1BB-/mTCR-	68.5	73.7
4-1BB+/mTCR-	0.18	1.59
4-1BB-/mTCR+	31.0	19.5

[0112]

[0113] 종양 세포(TC) 라인을 환자 4259로부터 절제되고, 이어서 면역무방비 마우스를 통해 연속적으로 계대배양된 이종이식된 종양 단편으로부터 확립하였다(TC#4259). TC#4259를 T 세포(10^5개) 발현 모의군(TCR 부재) 또는 p53-Y220C-특이적 TCR(4259-F6-TCR)과 밤새 37℃에서 공-배양하였다. TC#4259 세포를 단독으로, 또는 W6/32 pan-HLA 클래스-I 특이적 차단 항체, IVA12 pan-HLA 클래스-II 특이적 차단 항체 또는 돌연변이된 p53-Y220C 펩티드 RNTFRHSVVVPCE(서열번호 534)와 함께 2시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 항체를 5 μg/mL 최종 농도로 공-배양물에서 유지하였다. 펩티드를 10 μg/mL로 항온처리하고, 과량의 펩티드를 항원처리 후 세척하였다. 매질 단독(TC 부재), 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 53에 제시된다.

[0114] 환자 4259로부터 단리된 TCR **4259-F6-TCR**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 477)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 478)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 479)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 480)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 481)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 482)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 483)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 484)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 485)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 486)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0115] 암 반응성 T 세포는 후술된 바와 같이 동정되었다. TCR을 후술된 바와 같이 단리하였다.

[0116] **TCR 명칭: 4259-F6-TCR**

[0117] **p53 돌연변이의 인식: Y220C**

[0118] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0119] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4259-F6을 p53-Y220C 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0120] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0121] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 81.1%(44 쌍 중 36회 관찰됨)**

[0122] **TCR 배향: α-β**

[0123] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0124] MASLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQP SDSATYLCAWNSGGSNYKLTFGKGTLLTVNP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSF TCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHLGLLCCG AFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCA SSYSQAWGQPQHFGDGTRLSIL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSA TFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 588)

[0125] 환자 4259로부터의 **4259-F6-TCR**에 대한 통계는 하기 표 6에 제시된다.

[0126] [표 6]

[0127]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3 α	41	42.7%
CDR3 β	47	49.0%
4259-F6-TCR 쌍	36	37.5%
총 짝지어진 TCR	44	45.8%

[0128] **실시예 4**

[0129] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4127에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별").

[0130] 실험을 환자 4127에 대해 도 9 및 10에 기술된 바와 같이 수행하였다. 환자 4127로부터의 TIL을 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-G245 서열 또는 돌연변이된 p53-G245S 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 동종이계(DRB3*01:01:01 또는 DRB3*02:02:01) APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 9에 제시된다.

[0131] p53-G245S에 특이적인 4127-TCR1을 발현하는 T 세포를 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-G245 서열 또는 돌연변이된 p53-G245S 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 동종이계(DRB3*01:01:01 또는 DRB3*02:02:01) APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 10에 제시된다.

[0132] **실시예 5**

[0133] 27명의 환자로부터의 T 세포를, (i) 환자의 자가유래 항원 제시 세포(APC)를 하나 이상의 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하도록 유도하고; (ii) 환자의 자가유래 T 세포를, 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양하고; (iii)(a) 돌연변이된 p53 아미노산 서열을 제시하는 자가유래 APC와 공-배양된 자가유래 T 세포를 선택함으로써, 선별하였다. 선별 방법을 사용하는 T 세포에 의한 p53 "핫스팟" 돌연변이에 대한 응답의 요약은 표 7에 제공된다.

[0134] [표 7]

돌연변이	Pt 수	% Pt	시험된 수	반응성 수	% 선별됨의 반응성
R175H	7	19%	6	4	66.7%
Y220C	3	8%	3	2	66.7%
G245D	1	3%	1	0	0.0%
G245S	2	6%	1	1	100.0%
R248L	0	0%	0	0	적용가능하지 않음
R248Q	6	17%	6	3	50.0%
R248W	6	17%	5	3	60.0%
R249S	0	0%	0	0	적용가능하지 않음
R273C	2	6%	1	0	0.0%
R273H	5	14%	5	1	20.0%
R273L	0	0%	0	0	적용가능하지 않음
R282W	4	11%	3	2	66.7%
총	36	100%	31	16	51.6%

[0135]

[0136] **실시예 6**

[0137] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC를 공-배양함에 의한 환자 4273에서 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는 또한 환자 4273으로부터의 2개의 항-돌연변이된 p53 TCR의 단리를 나타낸다.

[0138] 실험을 환자 4273에 대해 도 11 내지 14 및 33 내지 37에 기술된 바와 같이 수행하였다. 환자 4273으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 11에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 12에 제시된다.

[0139] 환자 4273으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248W 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 13에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 14에 제시된다.

[0140] 환자 4273의 경우, F15는 가장 반응성인 단편이고, LP 및 TMG에 대한 F15에 의한 응답은 필적할 만하고, 주로 CD4 T 세포에 의한다. 따라서, 4273-F15를 R248W LP로 펄스화된 APC와 공-배양하고, 다음 날, CD4+41BB+ T 세포를 웰 당 하나의 세포로 96 웰 PCR 플레이트의 웰에 단일 세포로서 분류하였다. PCR 플레이트는 각각의 웰에 RT-PCR 용액을 가지고, 동일한 용액에서 TCR α 및 β CDR3 영역을 증폭시켰다. 이어서, 플레이트의 웰을 2개의 96 웰 PCR 플레이트로 나누고, 제2 PCR 라운드를 수행하여 CDR3 α 또는 CDR3 β를 별개 반응으로서 증폭시켰다. 각각의 웰로부터의 PCR 생성물(각각의 웰에 매핑된 총 192개의 PCR 생성물 - α 또는 β)을 상거(Sanger) 서열결정에 의해 서열결정하였다. 뉴클레오티드 서열을 IMGT/V-QUEST(imgt.org/IMGT_vquest/vquest?livret=0&Option=humanTcR), IgBlast (ncbi.nlm.nih.gov/igblast/igblast.cgi?CMD=Web&SEARCH_TYPE=TCR&LINK_LOC=igtab)에 입력하고, 엑스퍼시(Expasy)(web.expasy.org/translate/)로 번역하였다. 가변 계열을 결정하고, 번역된 서열로부터의 CDR3 및 연접부(J 또는 DJ)에 융합하였다. 가변 서열을 뮤린 불변 서열에 융합하고, 재구축된 TCRα 및 TCRβ를 퓨린-플렉서블-P2A(RAKR-SGSG-ATNFSLLKQAGDVEENPGP)(서열번호 26)로 연결하였다. 이어서, 서열을 새로운 DNA로 합성하고, 발현 벡터[γ-레트로바이러스 또는 슬리핑 뷰티(Sleeping Beauty, SB) 트랜스포손(유니버시티 오브 미네소타(University of Minnesota), 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재)]로 클로닝하였다. 이어서, T 세포는 표

준 바이러스 형질도입 또는 비-바이러스 전좌 프로토콜을 사용하여 TCR을 발현하도록 되고, 뮤린화된 TCR을 발현하는 T 세포(마우스 TCR β 불변 쇄에 의해 검출됨)를 추정 펩티드에 대해 시험하였다.

[0141] 자가유래 APC를 무관 돌연변이를 코딩하는 TMG, WT p53 서열, 또는 p53-R248W를 포함하는 돌연변이된 p53 서열로 형질감염시켰다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 환자 4273으로부터의 TIL(단편 배양 8 및 15)을 밤새 37℃에서 TMG 형질감염된 APC와 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 33에 제시된다.

[0142] 자가유래 APC를 WT 또는 돌연변이된 p53-R248W 네오에피토프에 상응하는 25개 아미노산 펩티드로 2시간 동안 37℃에서 펄스화시켰다. p53-R248W에 대한 특이성을 갖는 환자 4273으로부터의 TIL(단편 배양 15)을 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. DMSO는 펩티드 비히클였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 34에 제시된다.

[0143] 자가유래 APC를 14개 아미노산이 중첩되는 p53-R248W 네오에피토프로부터의 15개 아미노산 펩티드로 펄스화시켰다. p53-R248W에 대한 특이성을 갖는 환자 4273으로부터의 TIL(단편 배양 15)을 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. DMSO는 펩티드 비히클이고, 매질 단독(T 세포 단독), 및 PMA 및 이오노마이신은 대조군였다. 25개 아미노산 펩티드(wt p53-R248 및 돌연변이된 p53-R248W)는 15개 아미노산 펩티드에 대한 추가적인 대조군였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4+CD8-를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 35에 제시된다.

[0144] COS7 세포(2.5×10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 다음 날, 세포를 환자 4273으로부터의 개별적인 HLA 대립유전자, 및 각각 p53-R248W 신생항원을 갖거나 갖지 않는 WT 또는 돌연변이된 TP53 TMG로 공-형질감염시켰다. 다음 날, 환자 4273으로부터의 p53-R248W에 대한 특이성을 갖는 TIL(단편 배양 15)을 형질감염된 COS7 세포와 밤새 37℃에서 공-배양하였다. IFN-γ의 분비를 ELISA로 평가하였다. 결과는 도 36에 제시된다.

[0145] T 세포 발현 모의군(TCR 부재) 또는 4273-TCR1a2를 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248W 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT로 평가하였다. 결과는 도 37에 제시된다.

[0146] 환자 4273으로부터 단리된 TCR 4273-TP53-R248W-TCR1a1의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 437)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 438)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 439)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 440)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 441)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 442)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 443)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 444)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 445)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 446)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0147] **TCR 명칭: 4273-TP53-R248W-TCR1a1**

[0148] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0149] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0150] MASLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQP SDSATYLCAVTLCGGYNKLIFGAGTRLAVHP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSF TCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHNQVLCCV VLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIVEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCA SSSRDYEQYFGPGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW HNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS*** (서열번호 563)

[0151] 환자 4273으로부터 단리된 TCR 4273-TP53-R248W-TCR1a2의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 447)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 448)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 449)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 450)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 451)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 452)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 453)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 454)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 455)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 456)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0152] **TCR 명칭: 4273-TP53-R248W-TCR1a2**

[0153] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0154] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0155] MASLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQP SDSATYLCAVTLSGGYNKLIFGAGTRLAVHP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSF TCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHNQVLCCV VLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIVEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCA SSSRDYEQYFGPGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW HNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS*** (서열번호 564)

[0156] 환자 4273의 TCR에 대한 통계는 하기 표 8에 제시된다. 표 19에서, 96 전체 웰은 돌연변이된 p53 단백질(TMG 또는 펩티드)과의 공-배양 후 41BB+ T 세포로 분류되었다. 77개의 웰은 80.2%의 짝짓기 빈도의 경우 생산적인 쌍을 갖는다((1) 서열을 갖고, (2) 서열 내에 정지 코돈을 갖지 않음을 의미함). 이들 쌍 중에서 43개는 4273-TP53-R248W-TCR1a1을 생성하기 위한 CDR3A/CDR3B 조합였다(생산적인 쌍의 55.8%). 이들 쌍 중에서 30개는 4273-TP53-R248W-TCR1a2를 생성하기 위한 CDR3A/CDR3B 조합였다(생산적인 쌍의 39%). 전체적으로, 4273-TP53-R248W-TCR1a1에 대한 CDR3A 및 CDR3B는 96개의 웰 중에서 각각 50회 및 83회 발견되었다. 전체적으로, 4273-TP53-R248W-TCR1a2에 대한 CDR3A 및 CDR3B는 96개의 웰 중에서 각각 33회 및 83회 발견되었다.

[0157] [표 8]

TCR 명칭	4273-TP53-R248W-TCR1a1	4273-TP53-R248W-TCR1a2
CDR3a	CAVTLCGGYNKLIF (서열번호 439)	CAVTLSGGYNKLIF (서열번호 449)
CDR3b	CASSSRDYEQYF (서열번호 442)	CASSSRDYEQYF (서열번호 452)
총 웰	96	
총 CDR3a/CDR3b 쌍	77	
% 찍지어짐	80.21%	
# 배 CDR3a	50	33
# 배 CDR3b	83	83
짝지어진 CDR3a/CDR3b	43	30
짝지어진 CDR3a/CDR3b 쌍의 %	55.84%	38.96%

[0158]

[0159] **실시예 7**

[0160] 본 실시예는 환자 4149에서 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다. 본 실시예는 또한 환자 4149로부터의 하나의 항-돌연변이된 p53 TCR의 단리를 나타낸다.

[0161] 실험을 환자 4149에 대해 도 15 내지 18에 기술된 바와 같이 수행하였다. TCR은 트랜 방법을 사용하여 밝혀졌

다. 이어서, TCR을 사용하여 "p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별" 방법을 확인하였다.

[0162] TCR(4149-TCRa2b1 또는 4149-TCRa2b2)을 환자 4149로부터의 자가유래 PBL로 트랜스포징하고, (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공되거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-Y220 서열 또는 돌연변이된 p53-Y220C 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. PMA 및 이오노마이신의 조합은 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 15에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4+ mTCR+(TCR 트랜스포징된 T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 16에 제시된다.

[0163] TCRAD 심층 서열결정 및 TCRB 심층 서열결정에 의한 CD4+4-1BB+ 세포의 백분율이 또한 수행되었다. 결과는 표 9에 제시된다.

[0164] [표 9]

TCR 명칭	CDR3α (TCRAD 딥 시퀀싱에 의한 CD4+41BB+의 %)	CDR3β (TCRB 딥 시퀀싱에 의한 CD4+41BB+의 %)
4149-TCR-a2b1	20%	66%
4149-TCR-a2b2	20%	18%

[0165]

[0166] 4149-F11에 의해 인식된 추정 $p53^{Y220C}$ 최소 에피토프의 매핑: 자가유래 DC 세포를 펩티드로 펄스화시키고(10 μg/mL), 밤새 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF) 및 IL-4에 방치하였다. TIL을 500 CU/mL IL-2에서 2 내지 3일 동안 방치하였다. 2 x 10^4개 TIL 및 10^5개 표적 세포를 37℃에서 밤새 공-배양하였다. IFN-γ를 ELISPOT으로 측정하였다. 결과는 표 10에 제시된다. 4-1BB 발현을 게이트 림프구₩PI(neg)CD3+₩CD3+CD4+에 의한 FACS로 측정하였다. 결과는 도 17에 제시된다.

[0167] [표 10]

펩티드 번호	ELISPOT 결과 IFN-γ 생산에 대한 양성(+) 또는 음성(-)	펩티드	서열번호
0	-	비히클	적용가능하지 않음
1	+	DRNTFRHSVVVPCEP	508
2	+	RNTFRHSVVVPCEPP	509
3	+	NTFRHSVVVPCEPPE	510
4	+	TFRHSVVVPCEPPEV	511
5	+ (약함)	FRHSVVVPCEPPEVG	512
6	-	RHSVVVPCEPPEVGS	513
7	-	HSVVVPCEPPEVGSD	514
8	-	SVVVPCEPPEVGSDC	515
9	-	VVVPCEPPEVGSDCT	516
10	-	VVPCEPPEVGSDCTT	517
11	-	VPCEPPEVGSDCTTI	518

[0168]

[0169] COS7 세포(2.5 x 10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 20시간 후, 세포를 TMG가 존재하거나 부재하는 개별적인 HLA 대립유전자로 공-형질감염시켰다. 20시간 후, 자가유래 DC 세포를 TMG로 동시에 형질감염시켰다. 모든 HLA 클래스-II 대립유전자를 TMG가 존재하거나 부재하는 하나의 세트의 웰로 공-형질감염시켰다. TMG로 형질감염된 세포를 37℃에서 2 내지 3시간 동안 10 μg/mL의 p53-Y220C 15-량체 펩티드로

펄스화시켰다. 세척 후, 4149-TCRa2b2-트랜스포징된 T 세포(10^5개)를 제2 REP의 +14일에 웰에 첨가하고, 37℃에서 밤새 공-배양하였다. IFN-γ 분비를 ELISA로 측정하였다. 결과는 도 18에 제시된다. NetMHCIIpan에 의한 예측(표 11): cbs.dtu.dk/services/NetMHCIIpan/.

[0170] [표 11]

HLA	펩티드	친화도, nM	순위
DRB3*02:02	NTFRHSVVVPCEPPE (서열번호 510)	433.8	17

[0171]

[0172] DRB3*02 발현을 NCI HLA 데이터베이스에서 DRB_ 유형의 환자 3,719명 중 1,367명(37%) 및 NCI-SB에서 자궁내막 및 난소 암 환자 9명 중 5명(56%)에서 검출하였다. DRB3*02 대립유전자의 보고된 빈도는 매우 높다.

[0173] 환자 4149로부터 단리된 TCR **4149TCRa2b2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 57)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 58)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 59)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 60)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 61)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 62)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 63)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 64)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 65)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 66)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0174] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 이 환자에 대한 p53 반응성 세포는 미국 특허출원공보 제2017/0224800호에 기술된 방법에 의해 동정되었다("트랜 방법").

[0175] **TCR 명칭: 4149TCRa2b2**

[0176] **p53 돌연변이의 인식: Y220C**

[0177] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별을 검증하는 데 사용됨(후자가 제공됨)**

[0178] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4149-F11 TIL 단편을 p53-Y220C 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0179] **TCR을 동정하기 위한 방법: 빈도 짝짓기. CD4+41BB+ 분류된 T 세포를 REP에서 확대시키고, 생성된 T 세포 배양물에 어댑티브 바이오테크놀로지스(Adaptive Biotechnologies)에 의한 TCRAD(α) 및 TCRB(β) 심층 서열결정을 수행하였다. 상부 2개의 TCR α를 4개의 전체 TCR의 매트릭스에서 상부 2개의 TCR β와 짝짓기하였다. 제2 TCR α 및 제2 TCR β는 반응성 TCR이었고, 이에 따라 TCRa2b2로 명명되었다.**

[0180] **모든 TCR 중 TCR의 존재도: 다음과 같다**

[0181] **TCR 배향: α-β**

[0182] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0183] MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALV
SDSALYFCAVRVWDYKLSFGAGTTVTVRA*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC
QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHNQVLCCVVL
CFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS
ISAGGDGYTFGSGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW
HNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호
565)

[0184] 환자 4149의 TCR **4149TCRa2b2**에 대한 통계는 하기 표 12에 제시된다.

[0185] [표 12]

CDR3	독특하고 생산적인 CDR3 의 순위	CDR3 카운트	CDR3 빈도
A: CAVRVWDYKLSF (서열번호 59)	4,308 중 2	3,309,400 중 648,707	19.6%
B: CASSISAGGDGYTF (서열번호 62)	3,176 중 2	578,948 중 104,325	18.0%

[0186]

[0187] **실시예 8**

[0188] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4213에서 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는 또한 환자 4213로부터 12개의 항-돌연변이된 p53 TCR의 단리를 나타낸다.

[0189] 실험을 환자 4213에 대해 도 19 및 20에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0190] 환자 4213으로부터의 TIL 단편(F2 및 F24)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 돌연변이된 p53-R248Q 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 19에 제시된다. CD8+4-1BB+ T 세포를 분류된 96 웰 플레이트의 웰로 분류하였다. TCR은 단일 세포 RT-PCR을 사용하여 동정되었다.

[0191] CD4+ T 세포는 환자 4213의 말초 혈액 림프구로부터 유래하였다. CD4+ T 세포 배양물을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 돌연변이된 p53-R248Q 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT로 평가하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 20에 제시된다. CD4+41BB+ T 세포를 96 웰 플레이트의 웰로 분류하였다. TCR은 단일 세포 RT-PCR을 사용하여 동정되었다.

[0192] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-F2-TCR1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 317)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 318)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 319)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 320)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 321)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 322)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 323)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 324)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 325)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 326)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0193] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0194] **TCR 명칭: 4213-F2-TCR1**

[0195] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0196] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0197] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4213-F2를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0198] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0199] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 8.3%(24 쌍 중에서 2회 관찰됨)**

[0200] **TCR 배향: α-β**

[0201] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0202] MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLH IVPSQPGDSAVYFCAANTGNQFYFGTGTSLTVIP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQ TSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLL CWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAV YLCASSHLAGEFYNEQFFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSR LRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 566)

[0203] 환자 4213의 TCR **4213-F2-TCR1**에 대한 통계는 하기 표 13에 제시된다.

[0204] [표 13]

[0205]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	3	3.1%
CDR3β	8	8.3%
4213-F2-TCR1 쌍	2	2.1%
총 짝지어진 TCR	24	25.0%

[0206] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-F2-TCR2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 327)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 328)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 329)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 330)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 331)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 332)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 333)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 334)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 335)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 336)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0207] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0208] **TCR 명칭: 4213-F2-TCR2**

[0209] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0210] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0211] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4213-F2를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0212] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0213] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 12.5%(24 쌍 중에서 3회 관찰됨)**

[0214] **TCR 배향: α-β**

[0215] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0216] MAGAFLLYVSMKMGGTAGQSLEQPSEVTAVEGAIVQINCTYQTSGFYGLSWYQQHDGGAPTFLSYNALDGLEETGRFSSFLSRSDSYGYLLLQELQMKDSAS YFCAFAYGQNFVFGPGTRLSVLP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKE TNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS****RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHFRLLCCVAFCLLGAG PVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSPLGDSG NTIYFGEGSWLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 567)

[0217] 환자 4213의 TCR **4213-F2-TCR2**에 대한 통계는 하기 표 14에 제시된다.

[0218] [표 14]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	4	4.2%
CDR3β	4	4.2%
4213-F2-TCR2 쌍	3	3.1%
총 짝지어진 TCR	24	25.0%

[0219]

[0220] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-F2-TCR3**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 337)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 338)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 339)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 340)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 341)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 342)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 343)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 344)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 345)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 346)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0221] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0222] **TCR 명칭: 4213-F2-TCR3**

[0223] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0224] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0225] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4213-F2를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0226] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0227] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 70.8%(24 쌍 중에서 17회 관찰됨)**

[0228] **TCR 배향: α-β**

[0229] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0230] MATLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCATDAWNNDMRFGAGTRLTVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASSESQGNTEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 568)

[0231] 환자 4213의 TCR **4213-F2-TCR3**에 대한 통계는 하기 표 15에 제시된다.

[0232] [표 15]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	19	19.8%
CDR3β	42	43.8%
4213-F2-TCR3 쌍	17	17.7%
총 짝지어진 TCR	24	25.0%

[0233]

[0234] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-F24-TCRa1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 347)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 348)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 349)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 350)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 351)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 352)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 353)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 354)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 355)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 356)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0235] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0236] **TCR 명칭: 4213-F24-TCRa1**

[0237] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0238] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0239] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4213-F24를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0240] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0241] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 15.9%(44 쌍 중에서 7회 관찰됨)**

[0242] **TCR 배향: α-β**

[0243] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0244] MAKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSSYKIIFGTGTRLHVFP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLLFWVAFCLLGAYHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYWYRQRLGQGLEFLIYFQGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGESVSTLTIQRTQQEDSAVYLCASSPIQGENSPLHFGNGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 569)

[0245] 환자 4213의 TCR **4213-F24-TCRa1**에 대한 통계는 하기 표 16에 제시된다.

[0246] [표 16]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	7	7.3%
CDR3β	80	83.3%
4213-F24-TCRa1 쌍	7	7.3%
총 짝지어진 TCR	44	45.8%

[0247]

[0248] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-F24-TCRa2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 357)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 358)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 359)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 360)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 361)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 362)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 363)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 364)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 365)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 366)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0249] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0250] **TCR 명칭: 4213-F24-TCRa2**

[0251] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0252] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0253] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4213-F24를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0254] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0255] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 84.1%(44 쌍 중에서 37회 관찰됨)**

[0256] **TCR 배향: α-β**

[0257] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0258] MAKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSSYKLIFGTGTRLQVFP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLFWVAFCLLGAYHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYWYRQRLGQGLEFLIYFQGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGESVSTLTIQRTQQEDSAVYLCASSPIQGENSPLHFGNGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 570)

[0259] 환자 4213의 TCR **4213-F24-TCRa2**에 대한 통계는 하기 표 17에 제시된다.

[0260] [표 17]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	39	40.6%
CDR3β	80	83.3%
4213-F24-TCRa2 쌍	37	38.5%
총 짝지어진 TCR	44	45.8%

[0261]

[0262] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 367)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 368)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 369)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 370)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 371)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 372)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 373)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 374)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 375)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 376)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0263] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0264] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR1**

[0265] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0266] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0267] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의해 시험관내 감작화된 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0268] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0269] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 9.5%(63 쌍 중에서 6회 관찰됨)**

[0270] **TCR 배향: α-β**

[0271] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0272] MALLLVPAFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQYPNQGLQLLLKYLSGSTLVESINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSKGTGAQKLVFGQGTRLTINP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLIVTSAQKNPTASYLCASEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 571)

[0273] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR1**에 대한 통계는 하기 표 18에 제시된다.

[0274] [표 18]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	9	4.7%
CDR3β	6	3.1%
4213-PBL-TCR1 쌍	6	3.1%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0275]

[0276] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 377)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 378)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 379)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 380)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 381)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 382)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 383)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 384)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 385)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 386)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0277] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0278] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR2**

[0279] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0280] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0281] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 시험관내 감작 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0282] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0283] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 7.9%(63 쌍 중에서 5회 관찰됨)**

[0284] **TCR 배향: α-β**

[0285] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0286] MALVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILASGAGSYQLTFGKGTKLSVIP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASRTIGYNTEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 572)

[0287] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR2**에 대한 통계는 하기 표 19에 제시된다.

[0288] [표 19]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	8	4.2%
CDR3β	8	4.2%
4213-PBL-TCR2 쌍	5	2.6%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0289]

[0290] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR3**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 387)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 388)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 389)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 390)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 391)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 392)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 393)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 394)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 395)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 396)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0291] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0292] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR3**

[0293] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0294] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0295] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 감작화 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0296] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0297] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 6.3%(63 쌍 중에서 4회 관찰됨)**

[0298] **TCR 배향: α-β**

[0299] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0300] MAKIRQFLLAILWLQLSCVSAAKNEVEQSPQNLTAQEGEFITINCSYSVGISALHWLQQHPGGGIVSLFMLSSGKKKHGRLIATINIQEKHSSLHITASHPRDSAVYICAALSYNTDKLIFGTGTRLQVFP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLCWAALCLLGADHTGAGVSQTPSNKVTEKGKYVELRCDPISGHTALYWYRQSLGQGPEFLIYFQGTGAADDSGLPNDRFFAVRPEGSVSTLKIQRTERGDSAVYLCASSLSGLLQETQYFGPGTRLLVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 573)

[0301] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR3**에 대한 통계는 하기 표 20에 제시된다.

[0302] [표 20]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	4	2.1%
CDR3β	7	3.6%
4213-PBL-TCR3 쌍	4	2.1%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0303]

[0304] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR4a1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 397)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 398)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 399)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 400)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 401)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 402)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 403)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 404)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 405)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 406)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0305] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0306] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR4a1**

[0307] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0308] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0309] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 감작화 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0310] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0311] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 3.2%(63 쌍 중에서 2회 관찰됨)**

[0312] **TCR 배향: α-β**

[0313] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0314] MAYSPGLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVS
DSAVYFCALSHTGSSNTGKLIFGQGTRLQVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS
FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLLCW
AALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYL
CASSTGGGRHQPQHFGDGTRLSIL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV
SATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열
번호 574)

[0315] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR4a1**에 대한 통계는 하기 표 21에 제시된다.

[0316] [표 21]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	2	1.0%
CDR3β	36	18.8%
4213-PBL-TCR4a1 쌍	2	1.0%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0317]

[0318] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR4a2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 407)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 408)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 409)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 410)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 411)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 412)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 413)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 414)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 415)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 416)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0319] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0320] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR4a2**

[0321] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0322] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0323] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 감작화 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0324] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0325] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 3.2%(63 쌍 중에서 2회 관찰됨)**

[0326] **TCR 배향: α-β**

[0327] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0328] MAYSPGLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALSQTGSSKTGKLIFGQGTRLQVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS**RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSTGGGRHQPQHFGDGTRLSIL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 575)

[0329] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR4a2**에 대한 통계는 하기 표 22에 제시된다.

[0330] [표 22]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	2	1.0%
CDR3β	36	18.8%
4213-PBL-TCR4a2 쌍	2	1.0%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0331]

[0332] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR4a3**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 417)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 418)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 419)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 420)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 421)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 422)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 423)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 424)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 425)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 426)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0333] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0334] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR4a3**

[0335] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0336] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0337] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 감작화 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0338] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0339] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 4.8%(63 쌍 중에서 3회 관찰됨)**

[0340] **TCR 배향: α-β**

[0341] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0342] MAYSPGLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALSQTGSSNTGKLIFGQGTRLQVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSTGGGRHQPQHFGDGTRLSIL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 576)

[0343] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR4a3**에 대한 통계는 하기 표 23에 제시된다.

[0344] [표 23]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	4	2.1%
CDR3β	36	18.8%
4213-PBL-TCR4a3 쌍	3	1.6%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0345]

[0346] 환자 4213으로부터 단리된 **4213-PBL-TCR4a4**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 427)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 428)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 429)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 430)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 431)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 432)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 433)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 434)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 435)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 436)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0347] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0348] **TCR 명칭: 4213-PBL-TCR4a4**

[0349] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0350] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0351] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: R248Q 긴 펩티드에 의한 감작화 후 CD4+ 기억 T 세포를 R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류하였다**

[0352] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0353] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 3.2%(63 쌍 중에서 2회 관찰됨)**

[0354] **TCR 배향: α-β**

[0355] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0356] MAYSPGLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVS
DSAVYFCALSTTGSSNTGKLIFGQGTTLQVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS*
*FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLCW
AALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYL
CASSTGGGRHQPQHFGDGTRLSIL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV*
SATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (서열번호 577)

[0357] 환자 4213의 TCR **4213-PBL-TCR4a4**에 대한 통계는 하기 표 24에 제시된다.

[0358] [표 24]

매개변수	수	빈도
총 웰	192	100%
CDR3α	2	1.0%
CDR3β	36	18.8%
4213-PBL-TCR4a3 쌍	2	1.0%
총 짝지어진 TCR	63	32.8%

[0359]

[0360] **실시예 9**

[0361] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4268에서 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는 또한 환자 4268로부터의 5개의 항-돌연변이된 p53 TCR의 단리를 나타낸다.

[0362] 실험을 환자 4268에 대해 도 21 내지 24에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0363] 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 21에 제시된다.

[0364] 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248Q 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 22에 제시된다.

[0365] 환자 4268로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 wt p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248Q 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 23 및 24에 제시된다. TIL 단편 F18 및 F19는 CD4+41BB+ T 세포의 분류 후 TCR의 공급원였다. TIL 단편 F7, F8 및 F15는 CD8+4-1BB+ T 세포의 분류 후 TCR의 공급원였다.

[0366] 환자 4268로부터 단리된 **4268-TCR1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 137)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 138)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 139)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 140)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 141)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 142)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 143)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 144)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 145)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 146)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0367] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0368] **TCR 명칭: 4268-TCR1**

[0369] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0370] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0371] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4268-F7 및 4268-F8을 p53-R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0372] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0373] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 78.7%(61 쌍 중에서 48회 관찰됨)**

[0374] **TCR 배향: α-β**

[0375] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0376] MASLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQP SDSATYLCAVSWYSTLTFGKGTMLLVSP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQ DIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLFFYVALC LLWAGHRDAGITQSPRYKITETGRQVTLMCHQTWSHSYMFWYRQDLGHGLRLIYYSAAADITDKGEVPDGYVVSRSKTENFPLTLESATRSQTSVYFCASSG SRTDTQYFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN PRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS*(서열번호 578)

[0377] 환자 4268의 TCR **4268-TCR1**에 대한 통계는 하기 표 25에 제시된다.

[0378] [표 25]

[0379]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	54	56.3%
CDR3β	71	74.0%
4268-TCR1 쌍	48	50.0%
총 짝지어진 TCR	61	63.5%

[0380] 환자 4268로부터 단리된 **4268-TCR2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 147)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 148)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 149)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 150)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 151)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 152)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 153)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 154)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 155)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 156)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0381] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0382] **TCR 명칭: 4268-TCR2**

[0383] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0384] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0385] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4268-F7 및 4268-F8을 p53-R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0386] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0387] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 6.6%(61 쌍 중에서 4회 관찰됨)**

[0388] **TCR 배향: α-β**

[0389] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0390] MALKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDT GLYLCAGEFAGNQFYFGTGTSLTVIP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDI FKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHCRLLCCAVLCLL GAVPIDTEVTQTPKHLVMGMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWYKQKAKKPPELMFVYSYEKLSINESVPSRFSPECPNSSLLNLHLHALQPEDSALYLCASSQVG

LTYEQYFGPGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS*(서열번호 579)

[0391] 환자 4268의 TCR **4268-TCR2**에 대한 통계는 하기 표 26에 제시된다.

[0392] [표 26]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	6	6.3%
CDR3β	4	4.2%
4268-TCR2 쌍	4	4.2%
총 짝지어진 TCR	61	63.5%

[0393]

[0394] 환자 4268로부터 단리된 **4268-TCR3**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 157)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 158)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 159)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 160)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 161)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 162)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 163)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 164)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 165)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 166)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0395] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0396] **TCR 명칭: 4268-TCR3**

[0397] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0398] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0399] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4268-F15를 p53-R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0400] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0401] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 88.6%(35 쌍 중에서 31회 관찰됨)**

[0402] **TCR 배향: α-β**

[0403] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0404] MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALV SDSALYFCAVRDNSGGSNYKLTFGKGTLLTVNP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQT SFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLLC WAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVY LCASSLGQGQTQYFGPGTRLLVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVS ATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 580)

[0405] 환자 4268의 TCR **4268-TCR3**에 대한 통계는 하기 표 27에 제시된다.

[0406] [표 27]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	42	43.8%
CDR3β	37	38.5%
4268-TCR3 쌍	31	32.3%
총 짝지어진 TCR	35	36.5%

[0407]

[0408] 환자 4268로부터 단리된 **4268-TCR4**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 167)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 168)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 169)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 170)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 171)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 172)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 173)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 174)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 175)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 176)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0409] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0410] **TCR 명칭: 4268-TCR4**

[0411] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0412] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0413] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4268-F18을 p53-R248Q 긴 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0414] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0415] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 95.2%(42 쌍 중에서 40회 관찰됨)**

[0416] **TCR 배향: α-β**

[0417] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0418] MALLLVPAFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQYPNQGLQLLLKYLSGSTLVESINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVRGSSGTYKYIFGTGTRLKVLA*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASKGDQNTEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 581)

[0419] 환자 4268의 TCR **4268-TCR4**에 대한 통계는 하기 표 28에 제시된다.

[0420] [표 28]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	43	44.8%
CDR3β	53	55.2%
4268-TCR4 쌍	40	41.7%
총 짝지어진 TCR	42	43.8%

[0421]

[0422] 환자 4268로부터 단리된 **4268-TCR5**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 177)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 178)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 179)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 180)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 181)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 182)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 183)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 184)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 185)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 186)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0423] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0424] **TCR 명칭: 4268-TCR5**

[0425] **p53 돌연변이의 인식: R248Q**

[0426] **방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0427] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4268-F19를 p53-mut-TMG와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0428] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0429] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 11.8%(17 쌍 중에서 2회 관찰됨)**

[0430] **TCR 배향: α-β**

[0431] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0432] MAGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSAS
YLCAVRDLQTGANNLFFGTGTRLTVIP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQD*
*IFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHIRLLCRVAFCF
LAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLT
FGTTEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN*
PRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (서열번호
582)

[0433] 환자 4268의 TCR **4268-TCR5**에 대한 통계는 하기 표 29에 제시된다.

[0434] [표 29]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	2	2.1%
CDR3β	87	90.6%
4268-TCR5 쌍	2	2.1%
총 짝지어진 TCR	17	17.7%

[0435]

[0436] **실시예 10**

[0437] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의해 환자 4266에서 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별"). 본 실시예는 또한 환자 4266으로부터 4개 항-돌연변이된 p53 TCR의 단리를 나타낸다.

[0438] 실험을 환자 4266에 대해 도 25 내지 31에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0439] 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 25에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 26에 제시된다.

[0440] 환자 4266으로부터의 TIL 단편(F1 내지 F24, n=24)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248W 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 27에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 28에 제시된다.

[0441] COS7 세포(2.5×10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 다음 날, 세포를 환자 4266으로부터의 개별적인 HLA 대립유전자로 공-형질감염시켰다. 다음 날 세포를 펩티드 부재, DMSO, WT p53-R248 펩티드 SSCMGGMNRR(서열번호 590) 또는 돌연변이된 p53-R248W 펩티드 SSCMGGMNWR(서열번호 591)로 2시간 동안 37℃에서 1 μg/mL로 펄스화시켰다. 환자 4266으로부터의 TIL 배양물(10^5개)을 웰에 첨가하고, 밤새 37℃에서 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4-CD8+를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 29에 제시된다.

[0442] 4266-TIL로부터 동정된 p53-R248W에 대한 추정 특이성을 갖는 T 세포 발현 모의군(TCR 부재), 4266-TCR1, 4266-TCR2, 4266-TCR3 또는 4266-TCR4를 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R248 서열 또는 돌연변이된 p53-R248W 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 매질 단독, 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4-CD8+를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 30에 제시된다.

[0443] 종양 세포(TC) 라인은 환자 4266으로부터 절제되고 면역무방비 마우스를 통해 연속 계대배양된 이종이식된 종양 단편으로부터 확립되었다(TC#4266). TC#4266을 T 세포(10^5개) 발현 모의군(TCR 부재) 또는 p53-R248W-특이적 TCR(4266-TCR2, 4266-TCR3 또는 4266-TCR4)과 밤새 37℃에서 공-배양하였다. TC#4266 세포를 단독으로, 또는 W6/32 pan-HLA 클래스-I 특이적 차단 항체, IVA12 pan-HLA 클래스-II 특이적 차단 항체 또는 돌연변이된 p53-R248W 펩티드 SSCMGGMNWR(서열번호 591)과 2시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 항체는 5 μg/mL 최종 농도로 공-배양물에 유지되었다. 펩티드를 1 μg/mL로 항온처리하고, 과량의 펩티드를 항원처리 후 세척하였다. 매질 단독(TC 부재), 및 PMA 및 이오노마이신은 각각 음성 및 양성 대조군였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포) → CD4-CD8+를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 31에 제시된다.

[0444] 환자 4266으로부터 단리된 **4266-TCR1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 97)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 98)이고, 세 번째 밑줄친 영역은

CDR3α(서열번호 99)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 100)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 101)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 102)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 103)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 104)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 105)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 106)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0445] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0446] **TCR 명칭: 4266-TCR1**

[0447] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0448] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0449] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4266-F1, 4266-F3, 4266-F5 및 4266-F6을 p53mutTMG 또는 R248W 긴 펩티드와 공-배양하고(공-배양물 둘 다 동일한 TCR을 검출하였음), CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0450] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0451] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 17.0%(53 쌍 중에서 9회 관찰됨)**

[0452] **TCR 배향: α-β**

[0453] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0454] MALLLVPAFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQYPNQGLQLLLKYLSGSTLVESINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSDLVRDDKIIFGKGTRLHILP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASIGGFEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 583)

[0455] 환자 4266의 TCR **4266-TCR1**에 대한 통계는 하기 표 30에 제시된다.

[0456] [표 30]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	9	9.4%
CDR3β	10	10.4%
4266-TCR1 쌍	9	9.4%
총 짝지어진 TCR	53	55.2%

[0457]

[0458] 환자 4266으로부터 단리된 **4266-TCR2**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 107)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 108)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 109)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 110)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 111)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 112)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 113)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 114)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 115)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호

116)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0459] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0460] **TCR 명칭: 4266-TCR2**

[0461] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0462] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0463] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4266-F1, 4266-F3, 4266-F5 및 4266-F6을 p53mutTMG 또는 R248W 긴 펩티드와 공-배양하고(공-배양물 둘 다 동일한 TCR을 검출하였음), CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0464] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0465] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 24.5%(53 쌍 중에서 13회 관찰됨)**

[0466] **TCR 배향: α-β**

[0467] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0468] MAGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSAS
YLCAVYTGGFKTIFGAGTRLFVKA*ANIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFK
ETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLCWAALCLLGA
ELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASNLGGG
STDTQYFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP
RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS*（서열번호 584）

[0469] 환자 4266의 TCR **4266-TCR2**에 대한 통계는 하기 표 31에 제시된다.

[0470] [표 31]

[0471]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	21	21.9%
CDR3β	18	18.8%
4266-TCR2 쌍	13	13.5%
총 짝지어진 TCR	53	55.2%

[0472] 환자 4266으로부터 단리된 **4266-TCR3**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 117)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 118)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 119)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 120)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 121)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 122)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 123)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 124)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 125)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 126)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0473] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0474] **TCR 명칭: 4266-TCR3**

[0475] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0476] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0477] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4266-F1, 4266-F3, 4266-F5 및 4266-F6을 p53mutTMG 또는 R248W 긴 펩티드와 공-배양하고(공-배양물 둘 다 동일한 TCR을 검출하였음), CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0478] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0479] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 34.0%(53 쌍 중에서 18회 관찰됨)**

[0480] **TCR 배향: α-β**

[0481] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0482] MAGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSAS
YLCAFYYGGSQGNLIFGKGTKLSVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDI
FKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHTRLLCWVVLGFL
GTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSFG
SGSTDTQYFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWH
NPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호
585)

[0483] 환자 4266의 TCR **4266-TCR3**에 대한 통계는 하기 표 32에 제시된다.

[0484] [표 32]

[0485]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	19	19.8%
CDR3β	26	27.1
4266-TCR3 쌍	18	18.8%
총 짝지어진 TCR	53	55.2%

[0486] 환자 4266으로부터 단리된 **4266-TCR4**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 127)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 128)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 129)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 130)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 131)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 132)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 133)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 134)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 135)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 136)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0487] 암 반응성 T 세포는 하기 제시된 선별 방법을 사용하여 동정되었다. 상기 방법을 사용하여 하기 제시된 TCR을 단리하였다.

[0488] **TCR 명칭: 4266-TCR4**

[0489] **p53 돌연변이의 인식: R248W**

[0490] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0491] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4266-F1, 4266-F3, 4266-F5 및 4266-F6을 p53mutTMG 또는 R248W 긴 펩티드와 공-배양하고(공-배양물 둘 다 동일한 TCR을 검출하였음), CD8+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0492] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0493] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 9.4%(53 쌍 중에서 5회 관찰됨)**

[0494] **TCR 배향: α-β**

[0495] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0496] MAGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSAS YLCAVYPGGSQGNLIFGKGTKLSVKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDI FKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MHTRLLCWAALCLL GAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSLG TGSTDTQYFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWH NPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 586)

[0497] 환자 4266의 TCR **4266-TCR4**에 대한 통계는 하기 표 33에 제시된다.

[0498] [표 33]

[0499]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3α	5	5.2%
CDR3β	13	13.5
4266-TCR3 쌍	5	5.2%
총 짝지어진 TCR	53	55.2%

[0500] **실시예 11**

[0501] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4252에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별").

[0502] 환자 4252의 TIL 단편 F1, F3, F7 및 F19를 효과기로서 사용하였다. T 세포 효과기 및 자가유래 APC(미숙 DC)의 공-배양물을 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공하거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R175 서열 또는 돌연변이된 p53-R175H 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화시켰다. T 세포 단독(표적 부재)은 음성 대조군이고, PMA 및 Iono는 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. CD3+CD8-CD4+ T 세포 상의 4-1BB의 발현을 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 38에 제시된다.

[0503] **실시예 12**

[0504] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4270에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별").

[0505] 환자 4270의 TIL 단편 F13 및 F16을 효과기로서 사용하였다. T 세포 효과기 및 자가유래 APC(미숙 DC)의 공-배양물을 (1) 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공하거나, (2) 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R282 서열 또는 돌연변이된 p53-R282W 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화시켰다. T 세포 단독은 음성 대조군이고, PMA 및 Iono는 양성 대조군였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 39에 제시된다.

[0506] **실시예 13**

[0507] 본 실시예는 자가유래 T 세포 내에서 돌연변이된 p53을 발현하도록 유도된 자가유래 APC의 공-배양에 의한 환자 4285에서의 항-돌연변이된 p53 T 세포의 동정을 나타낸다("p53 핫스팟 돌연변이 보편적 선별").

[0508] 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F22 및 F24, n=18)을 무관, WT p53 또는 돌연변이된 p53 서열로 구성된 TMG로 전기천공된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 40에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 42에 제시된다.

[0509] 환자 4285로부터의 TIL 단편(F1 내지 F22 및 F24, n=18)을 펩티드 비히클(DMSO), 또는 WT p53-R175 서열 또는 돌연변이된 p53-R175H 서열로 구성된 정제된(HPLC에 의해 >95%) 25개 아미노산 펩티드로 펄스화된 자가유래 APC와 공-배양하였다. 공-배양을 밤새 37℃에서 수행하였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였

다. 결과는 도 41에 제시된다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 세포(PI 음성) → CD3+(T 세포)를 위한 게이팅 후 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 도 43에 제시된다.

[0510] 자가유래 APC를 14개 아미노산이 중첩되는 p53-R175H 서열로부터의 15개 아미노산 펩티드(표 34에서 밑줄친 아미노산 치환)로 펄스화시켰다. p53-R175H에 대한 특이성을 갖는 환자 4285로부터의 TIL(단편 배양 10, 6 및 9)을 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. DMSO는 펩티드 비히클였다. IFN-γ의 분비를 ELISPOT 검정을 사용하여 평가하였다. 결과는 표 34에 제시된다.

[0511] [표 34]

		ELISPOT 결과 IFN-γ 생산에 대한 양성(+) 또는 음성(-)		
펩티드	서열번호	4285-F10	4285-F6	4285-F9
없음(비히클)	적용가능하지 않음	-	-	-
YKQSQHMTEVVRHCP	519	-	-	-
KQSQHMTEVVRHCPH	520	-	-	+
QSQHMTEVVRHCPHH	521	-	+	+
SQHMTEVVRHCPHHE	522	+	+	+
QHMTEVVRHCPHHER	523	+	+	+
HMTEVVRHCPHHERC	524	+	+	+
MTEVVRHCPHHERCS	525	+	+	+
TEVVRHCPHHERCSD	526	+	+	+
EVVRHCPHHERCSDS	527	+	+	+
VVRHCPHHERCSDSD	528	+	+	-
VRHCPHHERCSDSDG	529	+	+	-

[0512]

[0513] COS7 세포(2.5×10^4개/웰)를 평저 96 웰 플레이트의 웰 상에서 평판배양하였다. 다음 날, 세포를 환자 4285로부터의 개별적인 HLA 대립유전자로 공-형질감염시켰다. 다음 날, 세포를 DMSO 또는 돌연변이된 p53-R175H 펩티드 YKQSQHMTEVVRHCPHHERCSDSDG(서열번호 2)로 2시간 동안 37℃에서 10 μg/mL로 펄스화시켰다. 환자 4285로부터의 p53-R175H에 대한 특이성을 갖는 선택된 TIL 단편 배양(4285-F6, 4285-F9 및 4285-F10)을 형질감염된 COS7 세포와 밤새 37℃에서 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 → CD3+(T 세포) → CD8-CD4+ 게이팅 후 유세포분석에 의해 검정하였다. 결과는 도 54에 제시된다.

[0514] 자가유래 APC를 WT 또는 돌연변이된 p53-R175H 서열에 상응하는 감소하는 농도의 25 또는 15개 아미노산 펩티드로 2시간 동안 37℃에서 펄스화시켰다. 환자 4285로부터의 4285-TCR1로 트랜스포징된 T 세포를 밤새 37℃에서 펩티드-펄스화된 APC와 공-배양하였다. 4-1BB의 발현을 림프구 → 생 → CD3+(T 세포) → CD8-CD4+ 게이팅 후 유세포분석에 의해 검정하였다. 결과는 도 55에 제시된다.

[0515] 환자 4285로부터 단리된 **4285-TCR1**의 서열은 하기 제시된다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 밑줄친 영역은 CDR1α(서열번호 487)이고, 두 번째 밑줄친 영역은 CDR2α(서열번호 488)이고, 세 번째 밑줄친 영역은 CDR3α(서열번호 489)이고, 네 번째 밑줄친 영역은 CDR1β(서열번호 490)이고, 다섯 번째 밑줄친 영역은 CDR2β(서열번호 491)이고, 여섯 번째 밑줄친 영역은 CDR3β(서열번호 492)이다. 굵은 글씨체의 영역은 연결기(서열번호 26)이다. 아미노 말단으로부터 출발하여, 첫 번째 이탤릭체의 영역은 α 쇄 불변 영역(서열번호 23)이고, 두 번째 이탤릭체의 영역은 β 쇄 불변 영역(서열번호 25)이다. α 쇄 가변 영역(서열번호 493)은 아미노 말단으로부터 출발하여 α 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. β 쇄 가변 영역(서열번호 494)은 연결기 직후에 출발하여 β 쇄 불변 영역의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 α 쇄(서열번호 495)는 아미노 말단으로부터 출발하여 연결기의 출발 직전에 종결되는 서열을 포함한다. 전장 β 쇄(서열번호 496)는 연결기 직후에 출발하여 카복실 말단으로 종결되는 서열을 포함한다.

[0516] 암 반응성 T 세포는 후술된 바와 같이 동정되었다. TCR을 후술된 바와 같이 단리하였다.

[0517] **TCR 명칭: 4285-TCR1**

[0518] **p53 돌연변이의 인식: R175H**

[0519] **선별 방법: p53 "핫스팟" 돌연변이 보편적 선별**

[0520] **TCR을 동정하기 위한 공-배양: 4285-F6을 p53-R175H 펩티드와 공-배양하고, CD4+41BB+ T 세포를 분류한다**

[0521] **TCR을 동정하기 위한 방법: 단일 세포 RT-PCR**

[0522] **모든 짝지어진 TCR 중 TCR의 존재도: 81.8%(44 쌍 중 36회 관찰됨)**

[0523] **TCR 배향: α-β**

[0524] **발현 벡터: SB 트랜스포손**

[0525] MAKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGS QPEDSATYLCALITGGGNKLTFGTGTQLKVEL*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS***RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***MHLGLLCC GAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFC ASRLQGWNSPLHFGNGTRLTVT*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSA TFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS* (서열번호 589)

[0526] 환자 4285로부터의 4285-TCR1에 대한 통계는 표 35에 제시된다.

[0527] [표 35]

[0528]

매개변수	수	빈도
총 웰	96	100%
CDR3 α	37	39.8%
CDR3 β	39	40.6%
4285-TCR1 쌍	36	37.5%
총 짝지어진 TCR	44	45.8%

[0529] **실시예 14**

[0530] 본 실시예는 T 세포에 의한 p53 "핫스팟" 돌연변이에 대한 응답의 요약을 나타낸다.

[0531] T 세포에 의한 p53 "핫스팟" 돌연변이에 대한 응답의 요약은 표 36에 제공된다. 표 36의 번호 1 내지 15는 후행 연구였다. 표 36의 번호 16 내지 33은 선행 연구였다.

[0532] [표 36]

번호	종양 유형	환자	p53 mut	T 세포 선별	HLA
1	위	3446	G245S	n/a	n/a
2	위식도	3788	Y220C	N	n/a
3	직장	3942	R273C	n/a	n/a
4	결장	4023	R282W	Y	클래스-II
5	결장	4095	R282W	n/a	n/a
6	난소	4127	G245S	Y	DRB3*02:02
7	유방	4130	R273H	Y	클래스-II
8	결장	4141	R175H	Y	A*02:01
9	난소	4149	Y220C	Y	DRB3*02:02
10	결장	4160	R273H	N	n/a
11	흑색종	4165	G245D	N	n/a
12	결장	4166	R248W	n/a	n/a
13	직장	4171	R248Q	N	n/a
14	흑색종	4187	R273H	N	n/a
15	결장	4196	R175H	Y	A*02:01
16	결장	4213	R248Q	Y	둘 다
17	결장	4217	R175H	N	n/a
18	담관암종	4220	R248Q	N	n/a
19	직장	4235	R273C	N	n/a
20	결장	4238	R248Q	Y	클래스-I
21	결장	4244	R282W	N	n/a
22	결장	4245	R248Q	N	n/a
23	결장	4252	R175H	N	n/a
24	흑색종	4253	R248W	Y	비공지
25	결장	4254	R273H	N	n/a
26	결장	4257	R248W	N	n/a
27	자궁내막	4258	R273H	N	n/a
28	결장	4259	Y220C	Y	A*02:01, DRB1*04
29	결장	4266	R248W	Y	A*68:01

[0533]

번호	종양 유형	환자	p53 mut	T 세포 선별	HLA
30	결장	4268	R248Q	Y	둘 다
31	췌장	4270	R282W	Y	비공지
32	직장	4273	R248W	Y	DPB1*02:01
33	직장	4274	R175H	n/a	
34	결장	4283	R175H	N	n/a
35	결장	4285	R175H	Y	DRB1*13:01
36	결장	4287	R248W	N	n/a
37	결장	4312	R175H	N	n/a

[0534]

[0535] n/a = 적용가능하지 않음; N = 음성; Y = 확인된 반응성; TBS = 선별됨.

[0536] **실시예 15**

[0537] 본 실시예는 p53 돌연변이-반응성 TIL에 의한 환자의 치료를 나타낸다.

[0538] p53 돌연변이-반응성 TIL에 의한 환자의 치료의 요약은 표 37에 제공된다.

[0539] [표 37]

번호	종양 유형	환자	p53 mut	주입 백 선별	세포의 총 수 ($x10^9$)	p53 반응성 TIL 의 %	p53 반응성 TIL 의 수 ($x10^9$)	응답	지속시간 (개월)
1	난소	4127	G245S	Y	143	2.8	4.0	P.R.	4
2	결장	4141	R175H	Y	69	0.8	0.6	N.R.	-
3	결장	4196	R175H	Y	92	3.3	3.0	N.R.	-
4	난소	4149	Y220C	Y	37	11.1	4.1	N.R.	-
5	결장	4213	R248Q	TBS	33			P.R.	4
6	결장	4238	R248Q	TBS	57			N.R.	
7	결장	4266	R248W	Y	104	50.8	52.8		
8	결장	4268	R248Q	**TBS					
9	직장	4273	R248W	**Y	117	6.8	8.0	N.R.	-
10	결장	4285	R175H	Y	69.6	2.4	1.7	N.R.	-

[0540]

[0541] NT = 치료되지 않음; TBS = 선별됨; N.R. = 응답 없음; P.R. = 부분적인 응답; ** 아직 치료되지 않은 환자.

[0542] **실시예 16**

[0543] 본 실시예는 서열결정된 모든 종양의 각각의 미스센스 p53 돌연변이의 전반적인 빈도를 나타낸다.

[0544] 샘플을 다음과 같이 획득하였다: 종양 및 PBL을 141명의 암 환자로부터 수집하였다. TIL을 종양으로부터 성장시켰다. 종양 샘플은 엑솜 및 전사체 서열결정을 거쳤다. Tp53 돌연변이를 동정하였다. 150개의 종양 중에서, 30%는 WT p53을 발현하고, 70%는 돌연변이된 p53을 발현하였다. 돌연변이된 p53을 발현한 122개의 종양 샘플 중에서, 73%는 미스센스 돌연변이를 발현하고, 13%는 스탑-게인(stop-gain) 돌연변이를 발현하고, 11%는 구조이동 돌연변이를 발현하고, 3%는 인델(indel) 돌연변이를 발현하였다.

[0545] 서열결정된 모든 종양에서 각각의 미스센스 p53 돌연변이의 전반적인 빈도는 도 44에 제시된다.

[0546] **실시예 17**

[0547] 본 실시예는 실시예 1 내지 15의 TCR의 반응성의 요약을 나타낸다.

[0548] 표 38의 TCR을 단리하고, T 세포에서 발현시키고, 관련 항원에 대해 시험하였다. 결과의 요약은 표 38에 제시된다.

[0549] [표 38]

TCR 명칭	p53 a.a. 치환	TCR 시험 여부?	p53 돌연변이 반응성?
4127-TP53-G245S-TCR1	G245S	예	예
4149TCRa2b2	Y220C	예	예
4266-TCR1	R248W	예	아니오
4266-TCR2	R248W	예	예
4266-TCR3	R248W	예	예
4266-TCR4	R248W	예	예
4268-TCR1	R248Q	예	아니오
4268-TCR2	R248Q	예	아니오
4268-TCR3	R248Q	예	아니오
4268-TCR4	R248Q	예	아니오
4268-TCR5	R248Q	예	아니오
4273-TP53-R248W-TCR1a1	R248W	예	아니오
4273-TP53-R248W-TCR1a2	R248W	예	예
4141-TCR1a2	R175H	예	예
4285-TCR1	R175H	예	예
4259-F6-TCR	Y220C	예	예
4127-037-TCR	G245S	예	예

[0550]

[0551] 본원에 인용된 공개공보, 특허출원 및 특허를 포함하여 모든 참조문헌은, 각각의 참조문헌이 참고로 도입된 것으로 개별적으로 및 구체적으로 지적되고 본원에 전체적으로 나타낸 바와 동일한 정도로 본원에 참고로 도입된다.

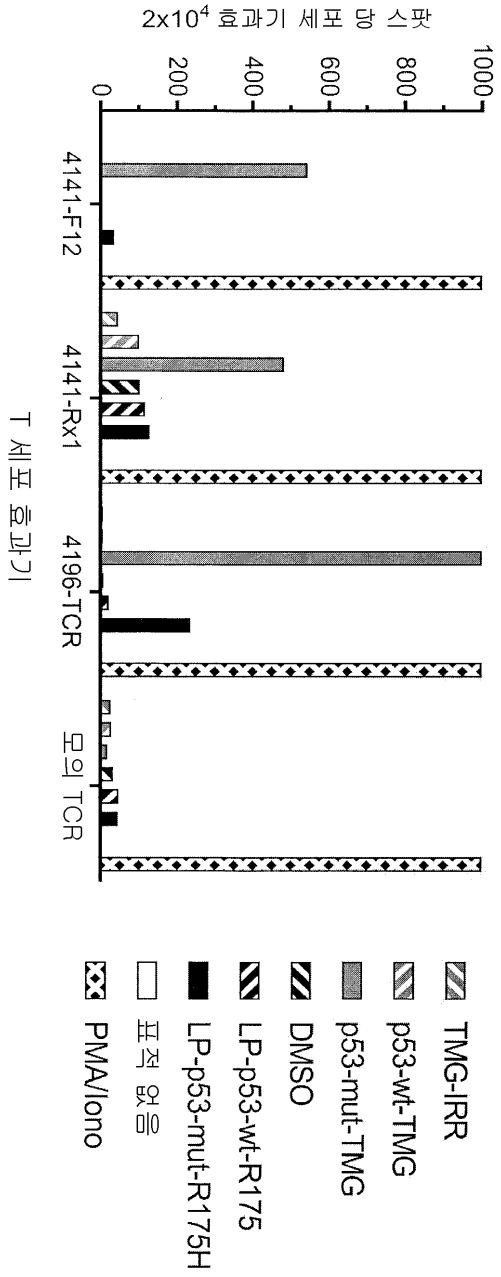
[0552] 본 발명을 기술하는 맥락에서(특히 하기 특허청구범위의 맥락에서) 단수형 용어, "적어도 하나" 및 유사한 지시 대상의 사용은, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 하나 이상의 대상의 목록이 뒤따르는 용어 "적어도 하나"의 사용(예를 들어, "적어도 하나의 A 및 B")은, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 열거된 대상으로부터 선택된 하나의 대상(A 또는 B) 또는 열거된 대상 2개 이상의 임의의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 용어 "이루어진", "갖는", "포함하는" 및 "함유하는"은, 달리 언급되지 않는 한, 제약을 두지 않는(open-ended) 용어(즉, "포함하지만, 그로 한정되지는 않는"을 의미)로서 이해해야 한다. 본원에서 값들의 범위의 인용은, 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 약칭 방법으로서 이용되는 것 뿐이고, 각각의 별개의 값은 본원에서 개별적으로 인용되는 것처럼 명세서에 혼입된다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예, 또는 예시적 용어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것이며 달리 주장되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 두는 것이 아니다. 명세서의 어떤 용어도 임의의 비-청구된 요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 지시하는 것으로 이해해서는 안된다.

[0553] 본 발명을 실시하기 위해 본 발명자들에게 공지된 가장 우수한 방식을 포함하여 본 발명의 바람직한 양태가 본원에 기술되어 있다. 상기 바람직한 양태의 변화가 상기 설명을 읽을 때 당업계에 통상의 기술을 가진 자에게

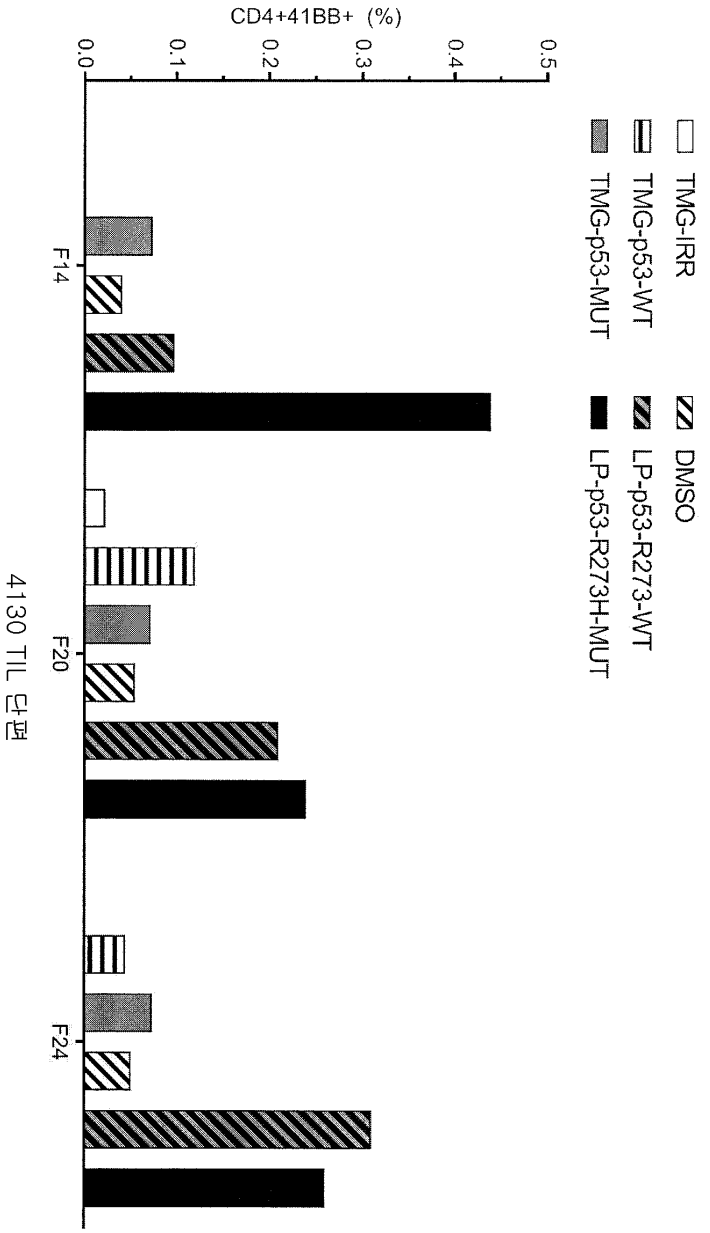
명백해 질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 상기 변화를 적절하게 이용할 것으로 예상하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 바와 달리 실시될 것을 바란다. 따라서, 본 발명은 준거법에 의해 허용될 때 본원에 첨부된 특허청구범위에 인용된 대상의 모든 변경 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변화안에서 전술한 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

도면

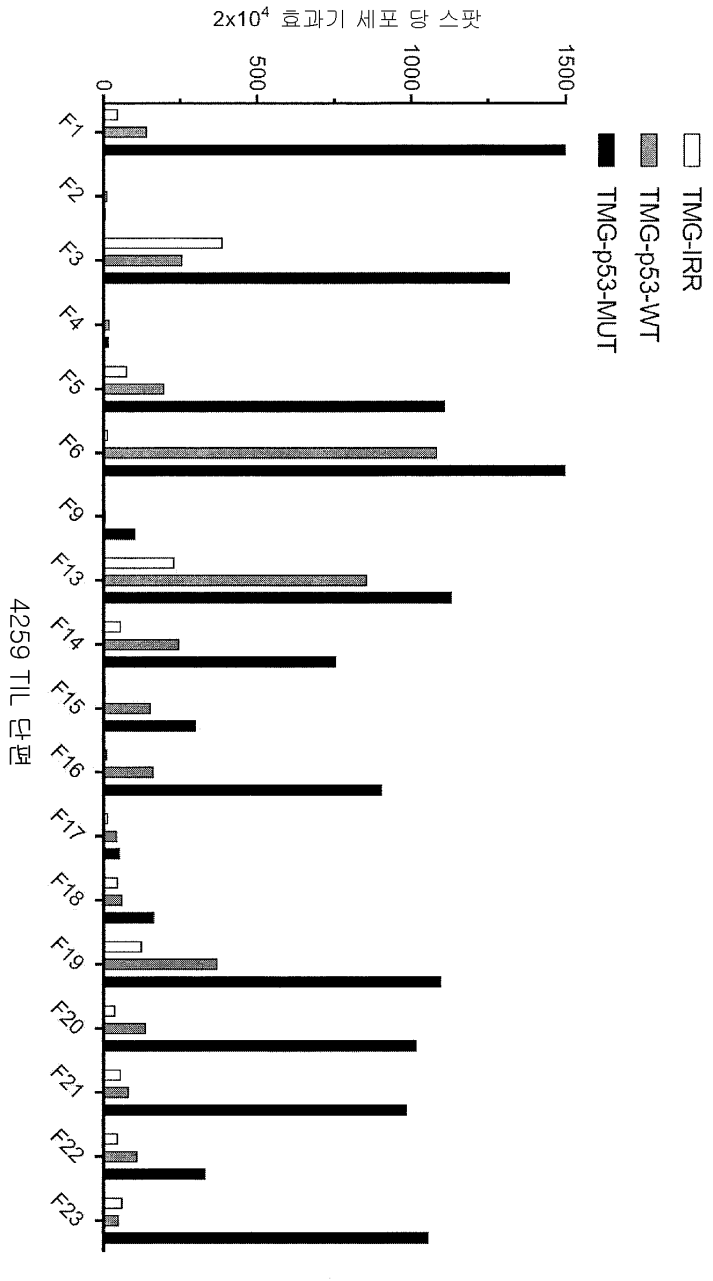
도면1



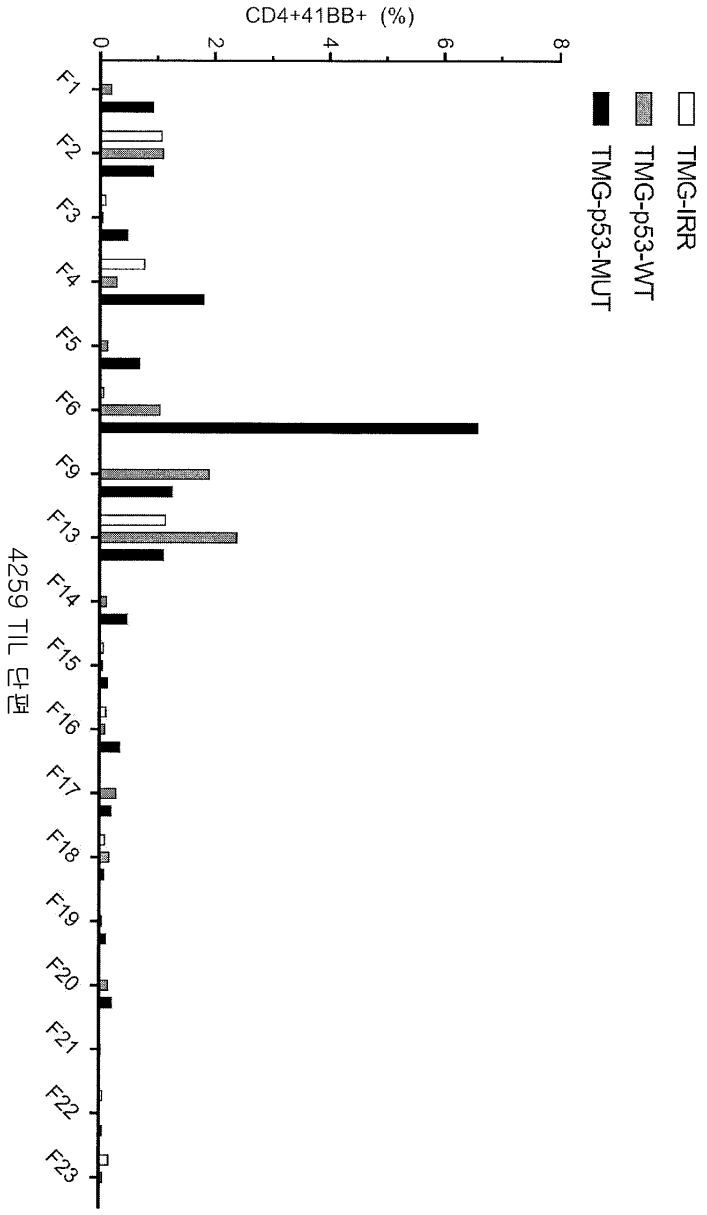
도면2


CD4+41BB+ (%)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
F14
F20
F24
4130 TIL 단편
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
DMSO
LP-p53-R273-WT
LP-p53-R273H-MUT

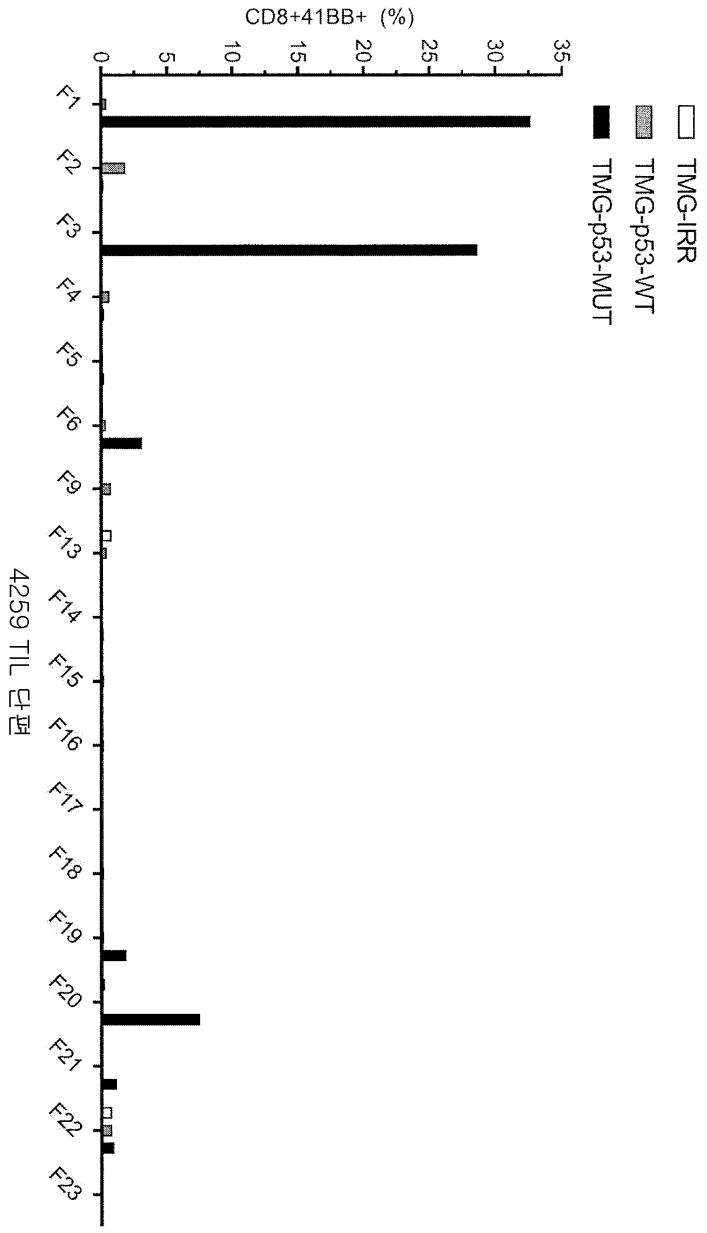
도면3


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
4259 TIL 단편
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23

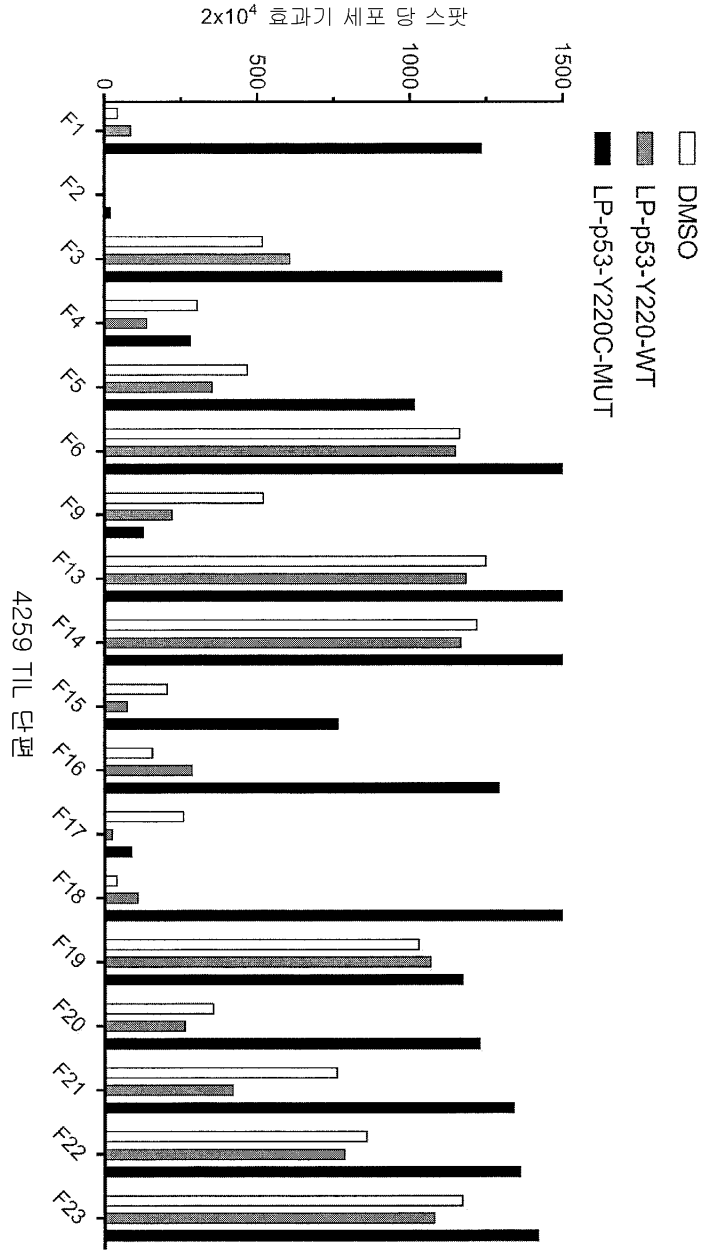
도면4


CD4+41BB+ (%)
0
2
4
6
8
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
4259 TIL 단편
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23

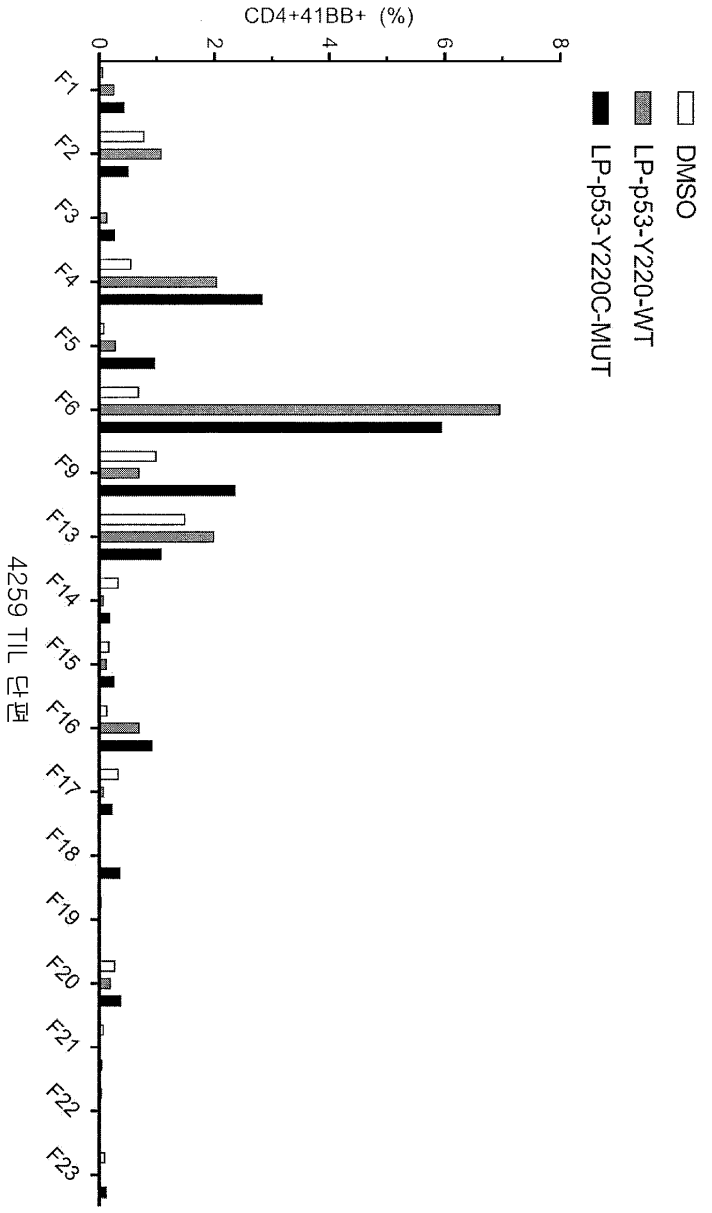
도면5


CD8+41BB+ (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
4259 TIL 단편
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT

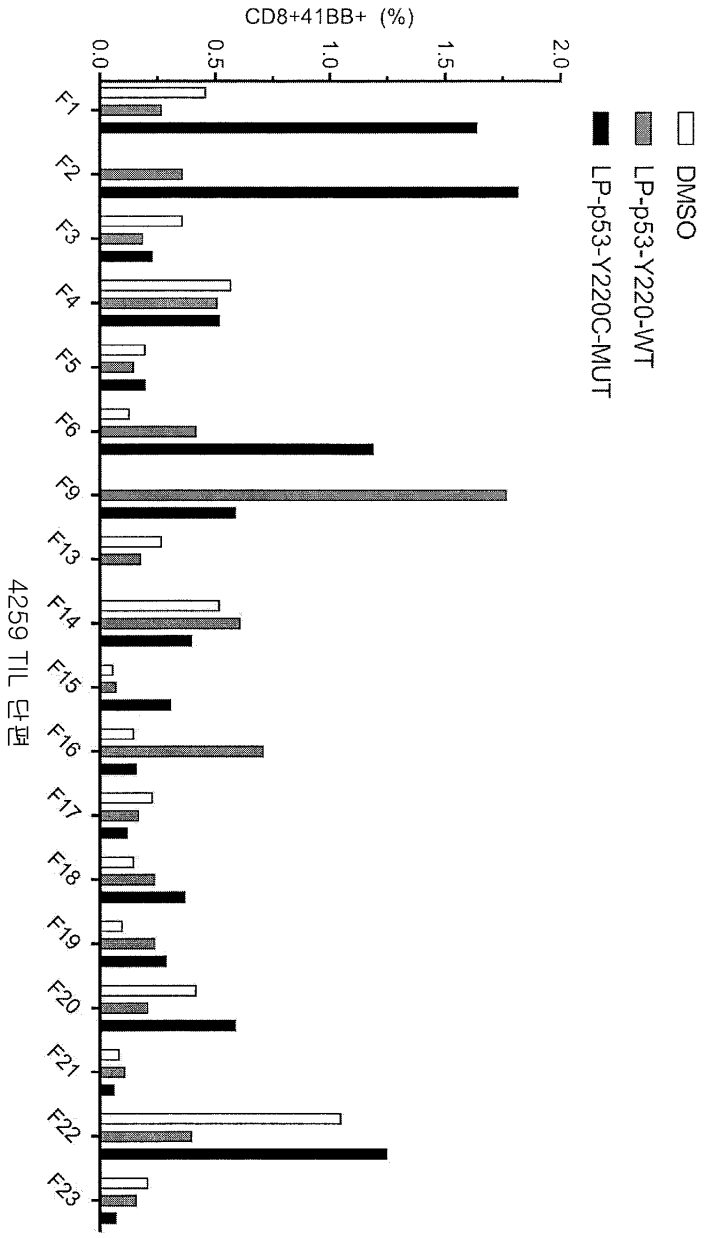
도면6


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
4259 TIL 단편
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT

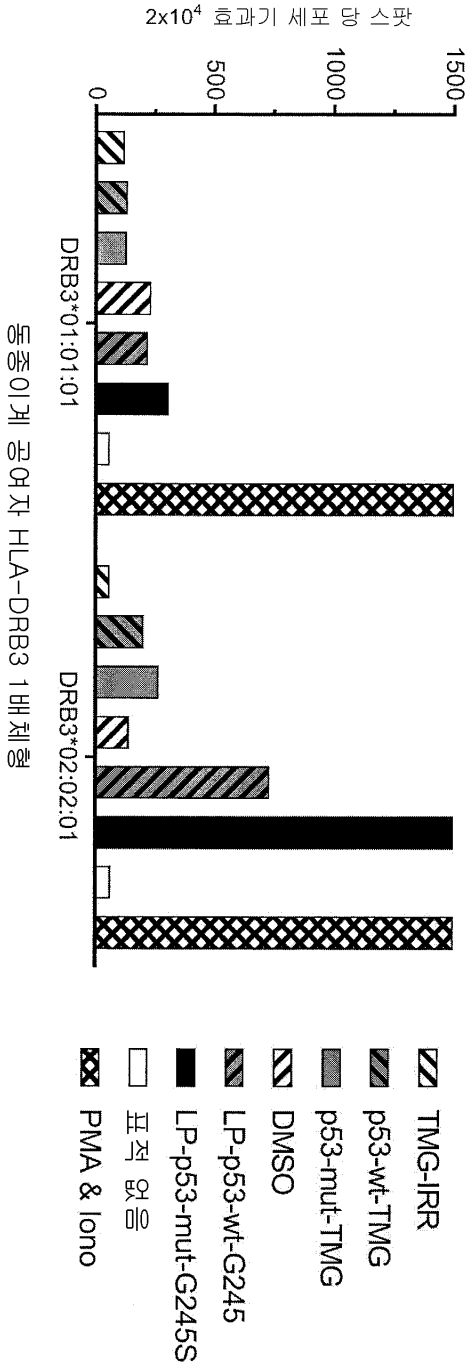
도면7


CD4+41BB+ (%)
0
2
4
6
8
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
4259 TIL 단편

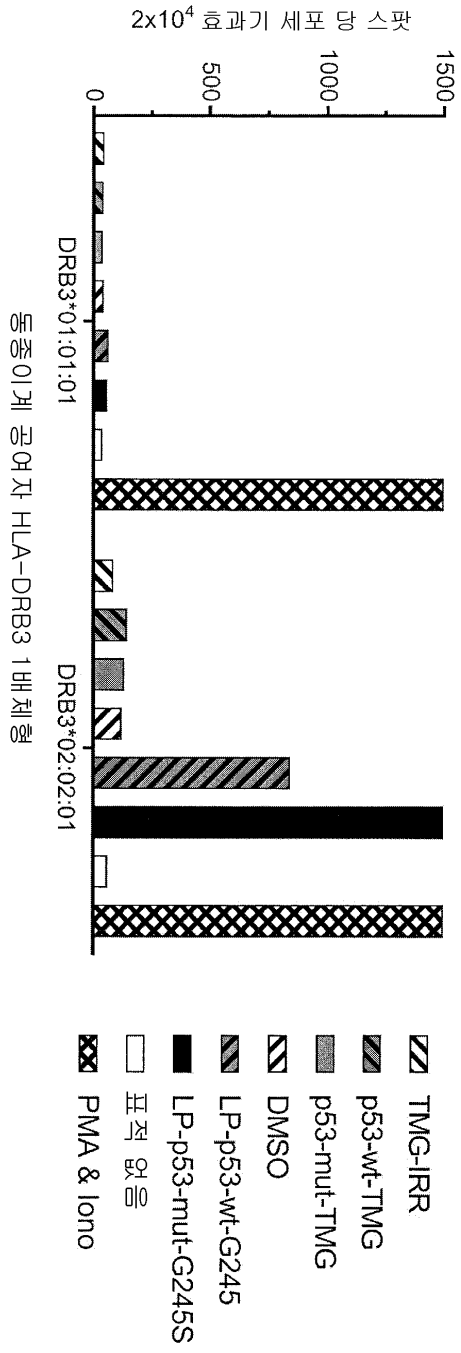
도면8


CD8+41BB+ (%)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT
4259 TIL 단편
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F9
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23

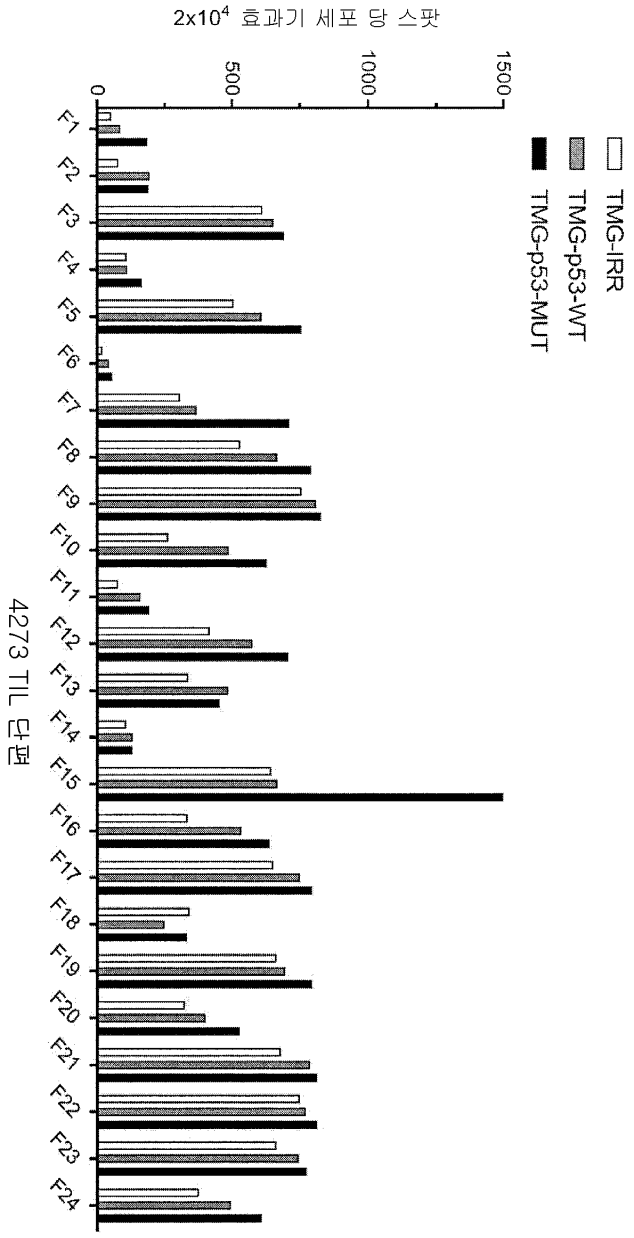
도면9


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
DRB3*01:01:01
DRB3*02:02:01
동종이계 공여자 HLA-DRB3 1배체형
TMG-IRR
p53-wt-TMG
p53-mut-TMG
DMSO
LP-p53-wt-G245
LP-p53-mut-G245S
표적 없음
PMA & Iono

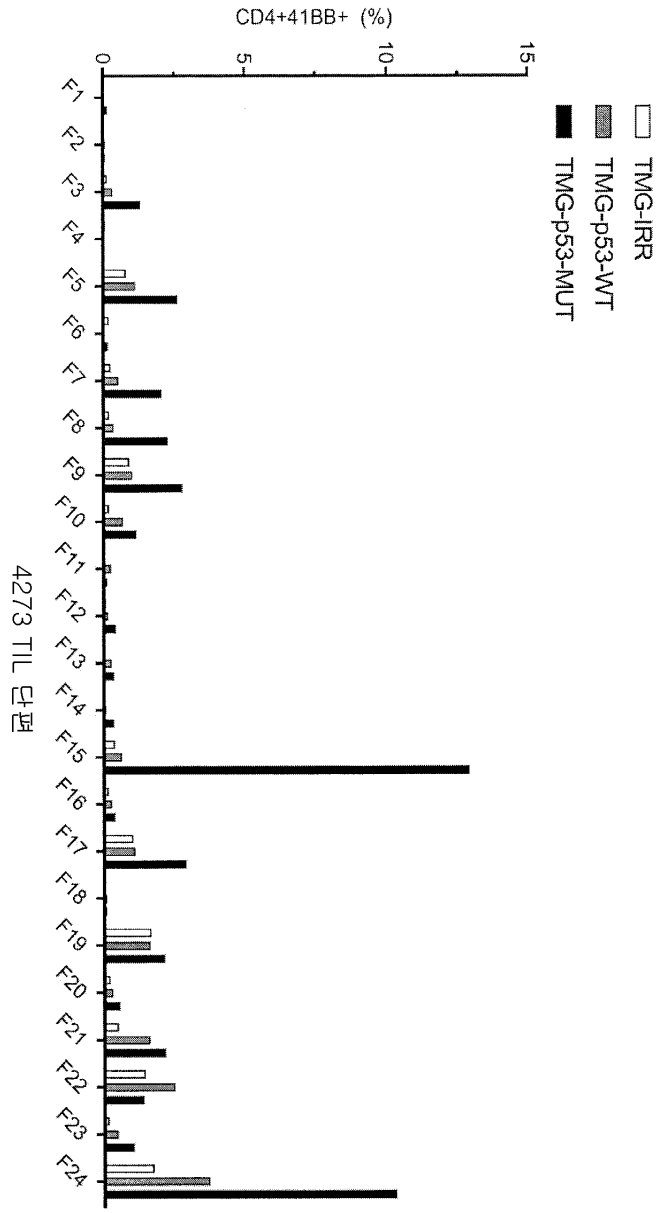
도면10


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
DRB3*01:01:01
DRB3*02:02:01
동종이계 공여자 HLA-DRB3 1배체형
TMG-IRR
p53-wt-TMG
p53-mut-TMG
DMSO
LP-p53-wt-G245
LP-p53-mut-G245S
표적 없음
PMA & Iono

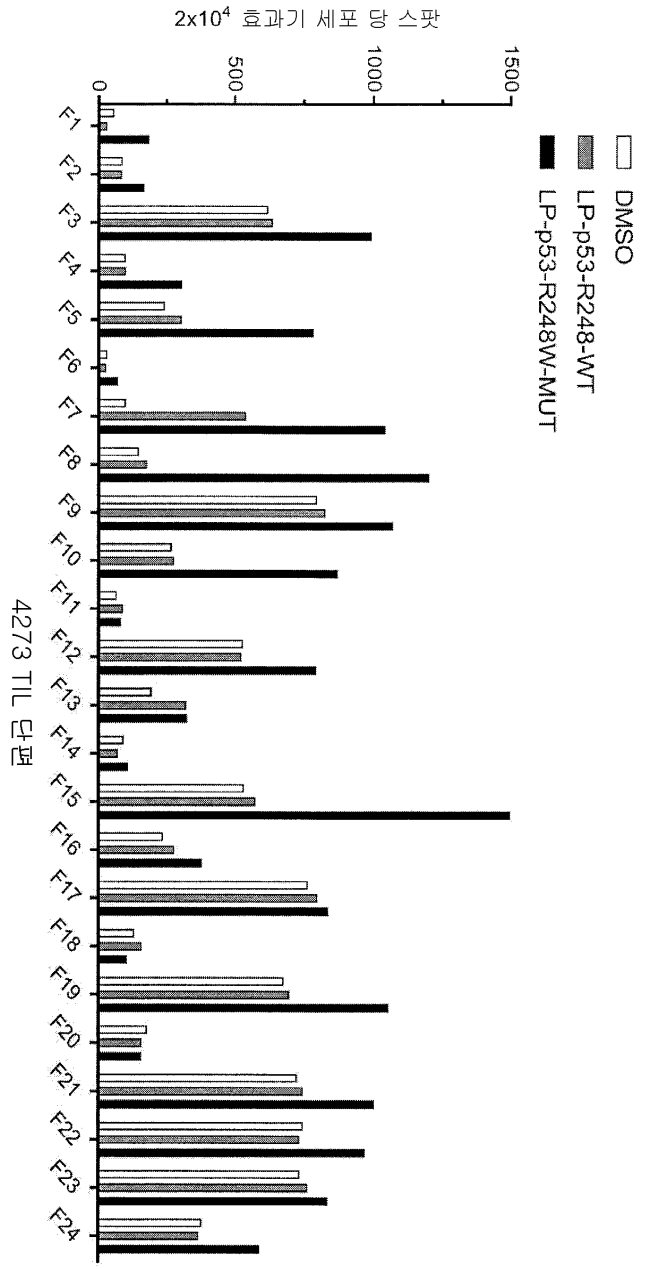
도면11


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4273 TIL 단편

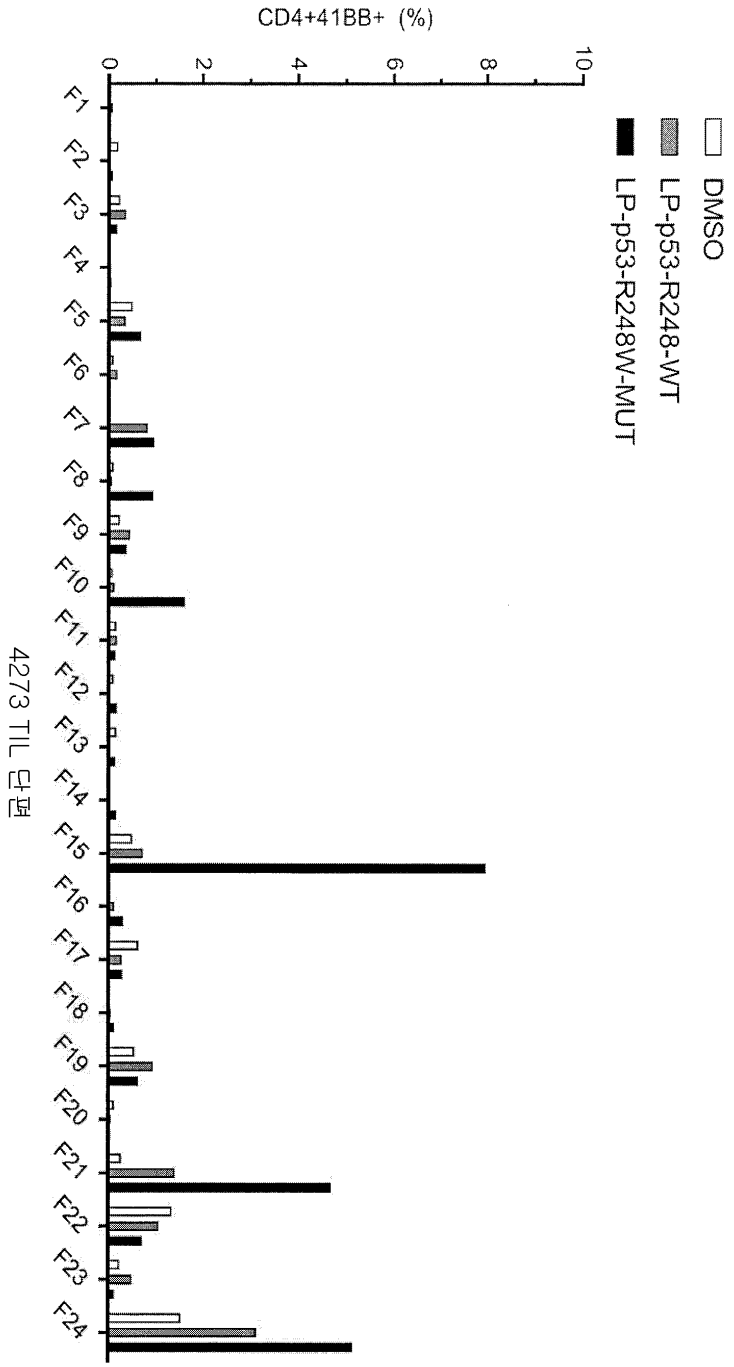
도면12


CD4+41BB+ (%)
0
5
10
15
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4273 TIL 단편

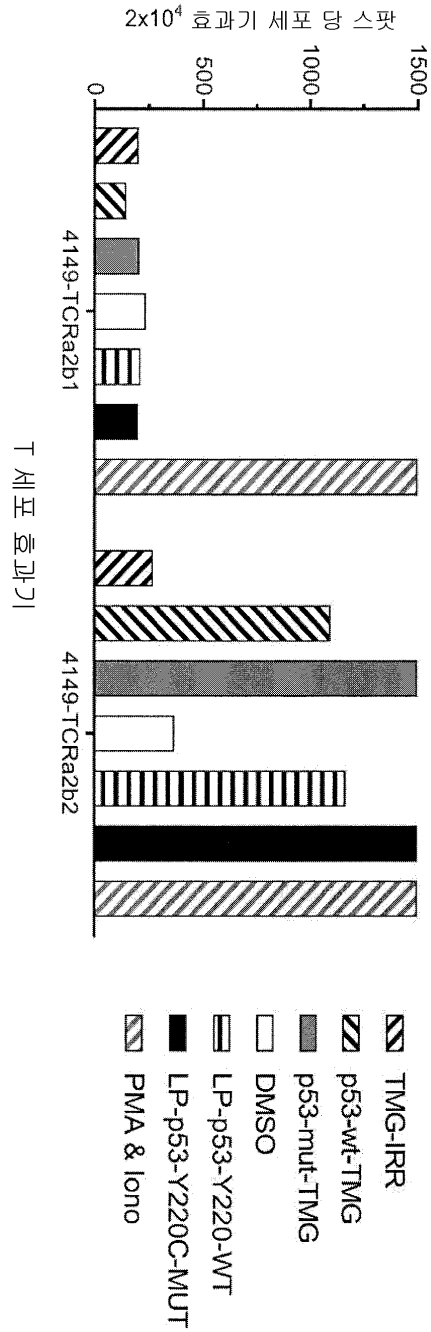
도면13


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4273 TIL 단편
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248W-MUT

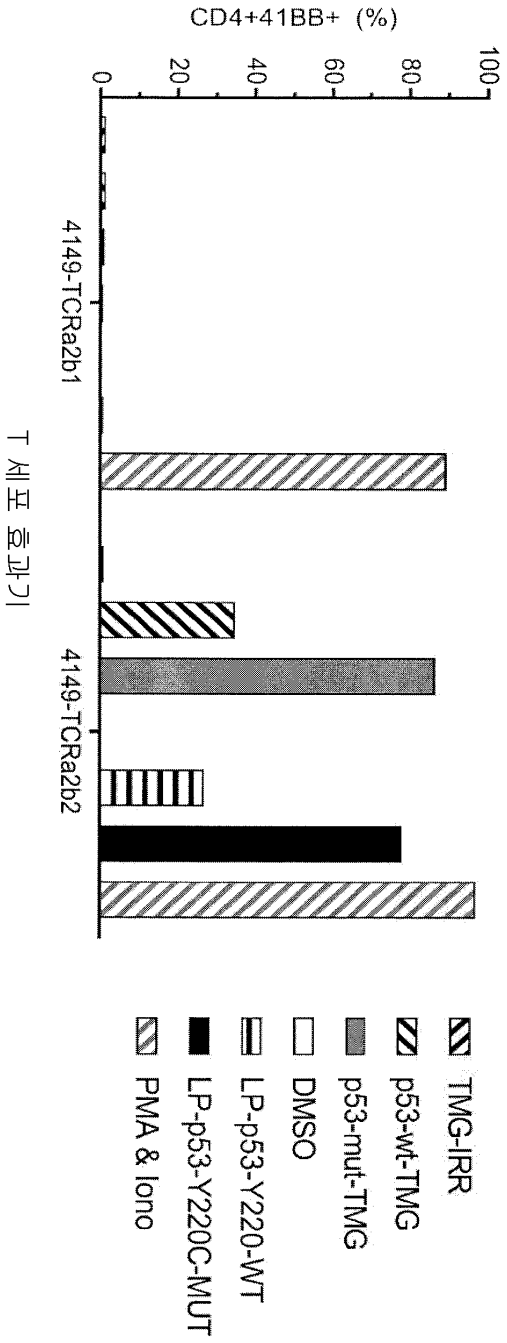
도면14


CD4+41BB+ (%)
0
2
4
6
8
10
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248W-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4273 TIL 단편

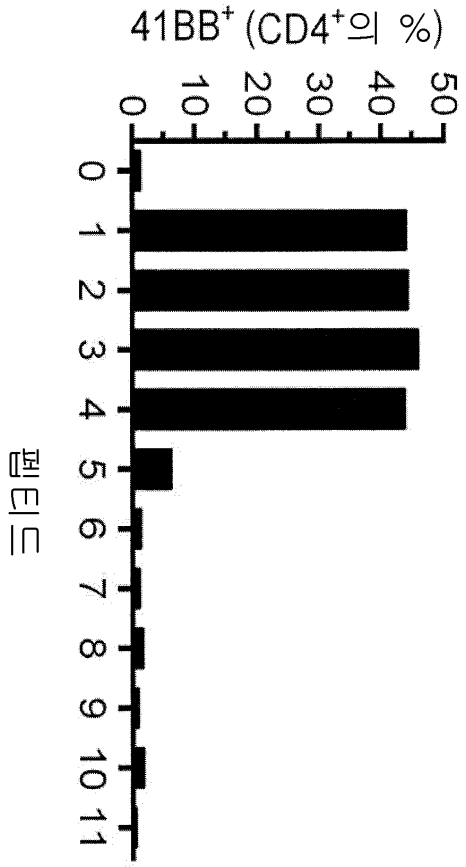
도면15


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
4149-TCRa2b1
4149-TCRa2b2
T 세포 효과기
TMG-IRR
p53-wt-TMG
p53-mut-TMG
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT
PMA & Iono

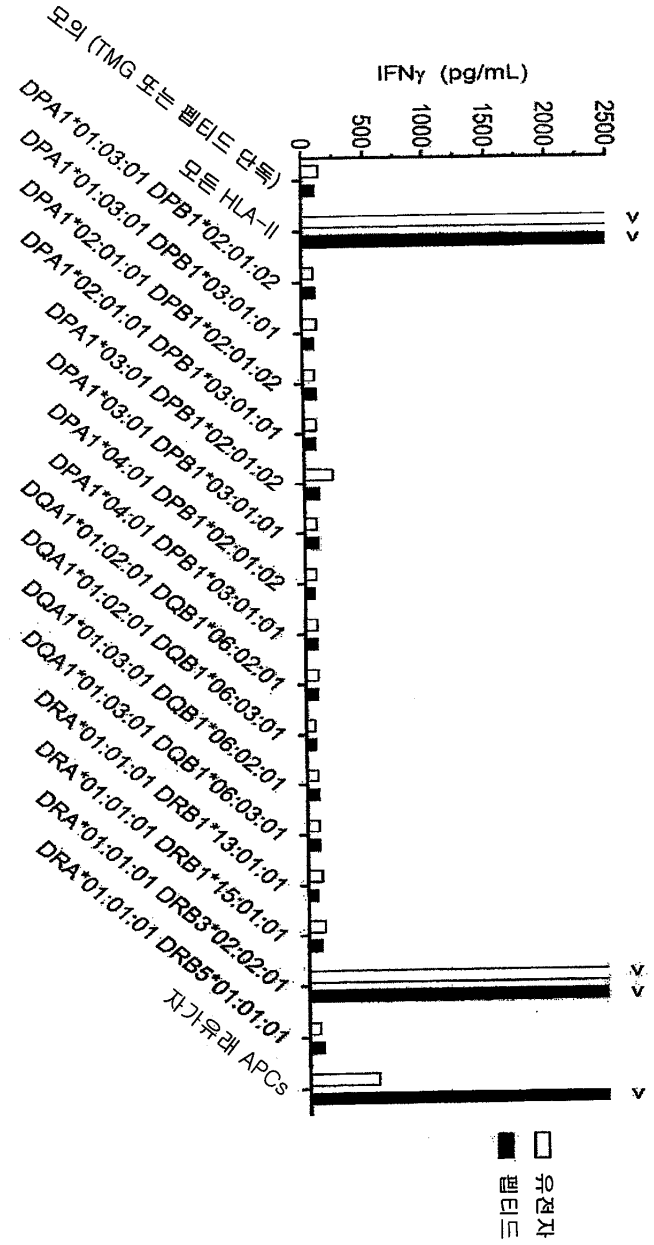
도면16


CD4+41BB+ (%)
0
20
40
60
80
100
4149-TCRa2b1
4149-TCRa2b2
T 세포 효과기
TMG-IRR
p53-wt-TMG
p53-mut-TMG
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT
PMA & Iono

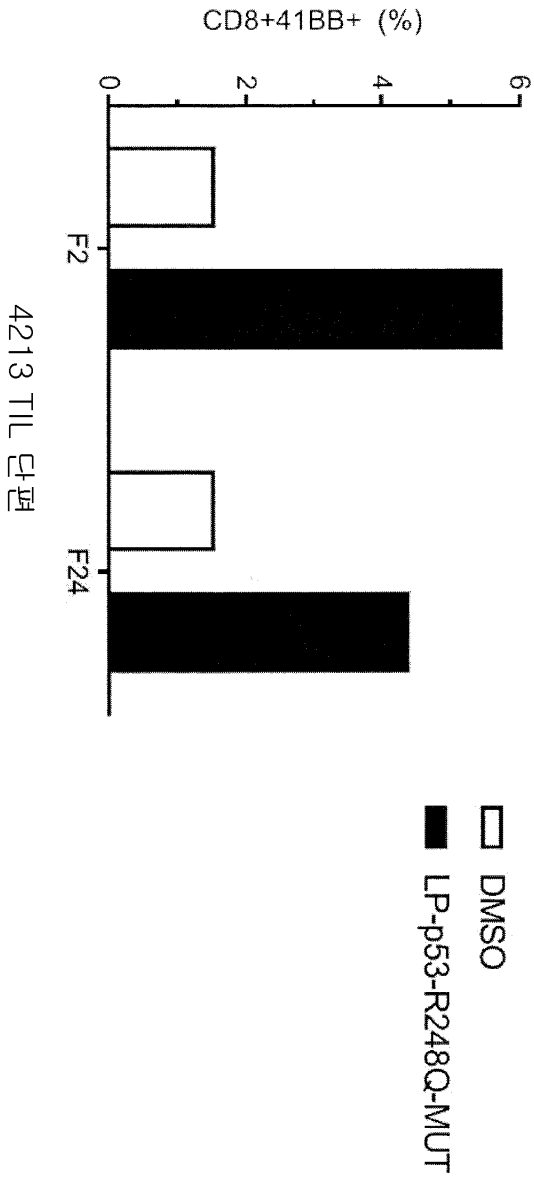
도면17



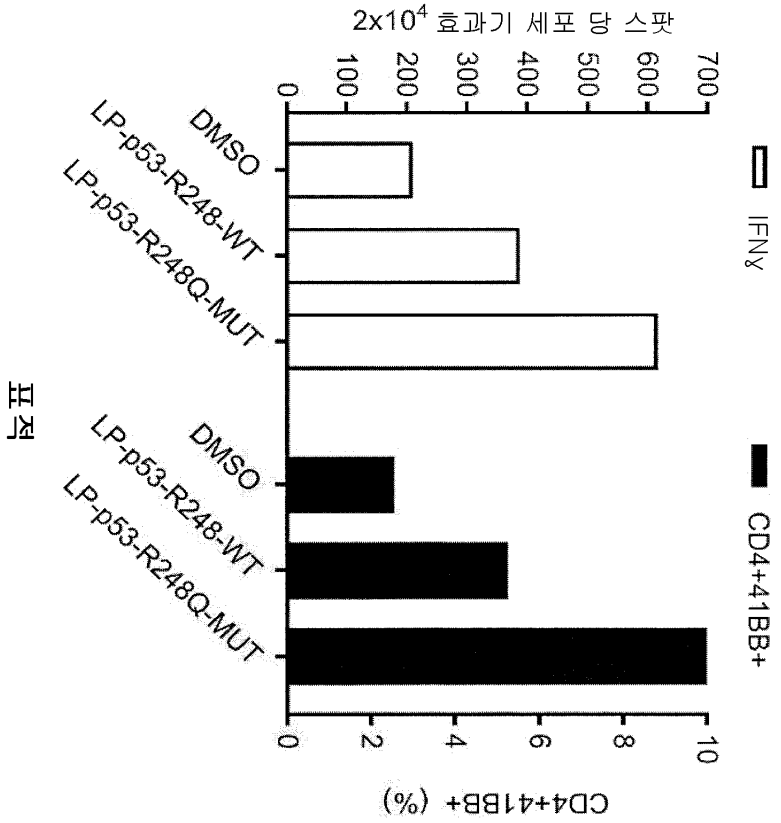
도면18


IFNγ (pg/mL)
0
500
1000
1500
2000
2500
모의 (TMG 또는 펩티드 단독)
모든 HLA-II
DPA1*01:03:01 DPB1*02:01:02
DPA1*01:03:01 DPB1*03:01:01
DPA1*02:01:01 DPB1*02:01:02
DPA1*02:01:01 DPB1*03:01:01
DPA1*03:01 DPB1*02:01:02
DPA1*03:01 DPB1*03:01:01
DPA1*04:01 DPB1*02:01:02
DPA1*04:01 DPB1*03:01:01
DQA1*01:02:01 DQB1*06:02:01
DQA1*01:02:01 DQB1*06:03:01
DQA1*01:03:01 DQB1*06:02:01
DQA1*01:03:01 DQB1*06:03:01
DRA*01:01:01 DRB1*13:01:01
DRA*01:01:01 DRB1*15:01:01
DRA*01:01:01 DRB3*02:02:01
DRA*01:01:01 DRB5*01:01:01
자기유래 APCs
펩티드
유전자

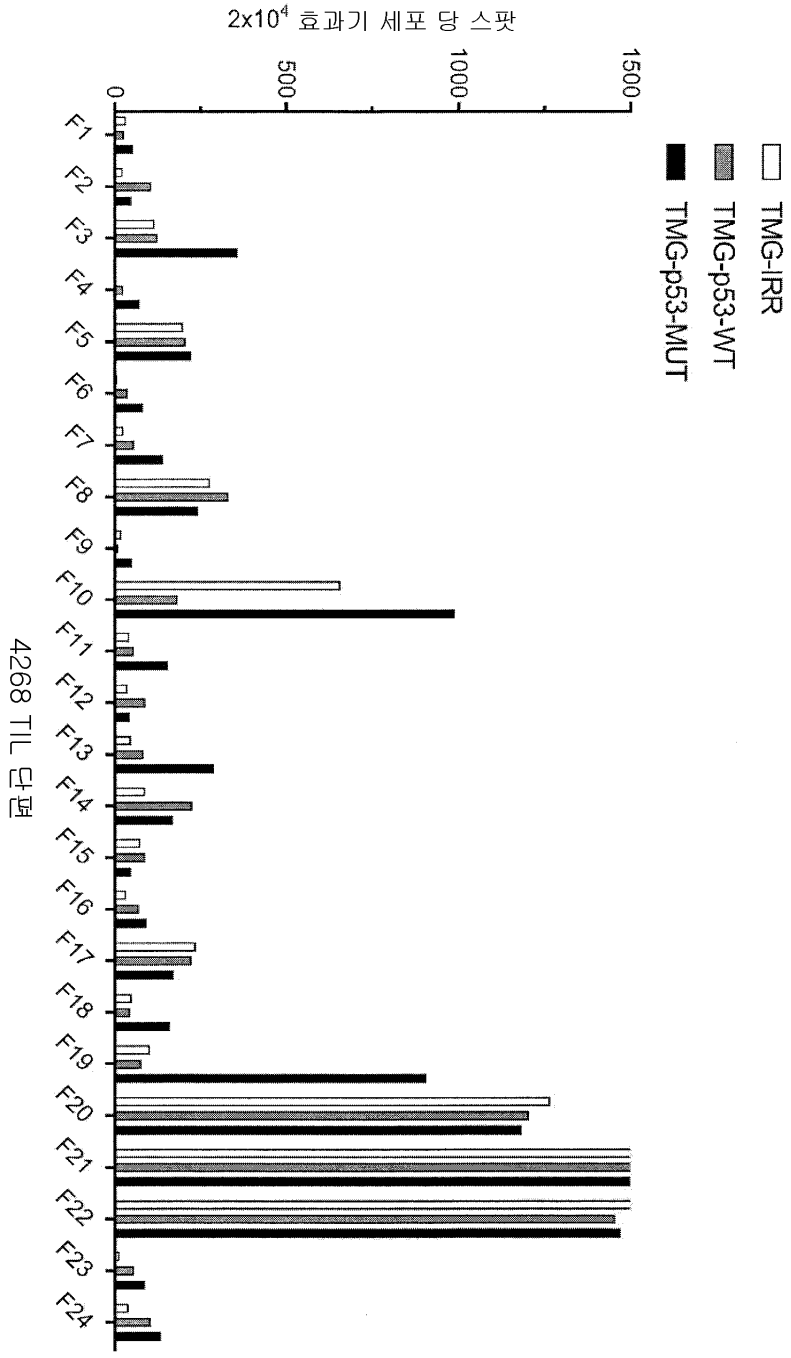
도면19



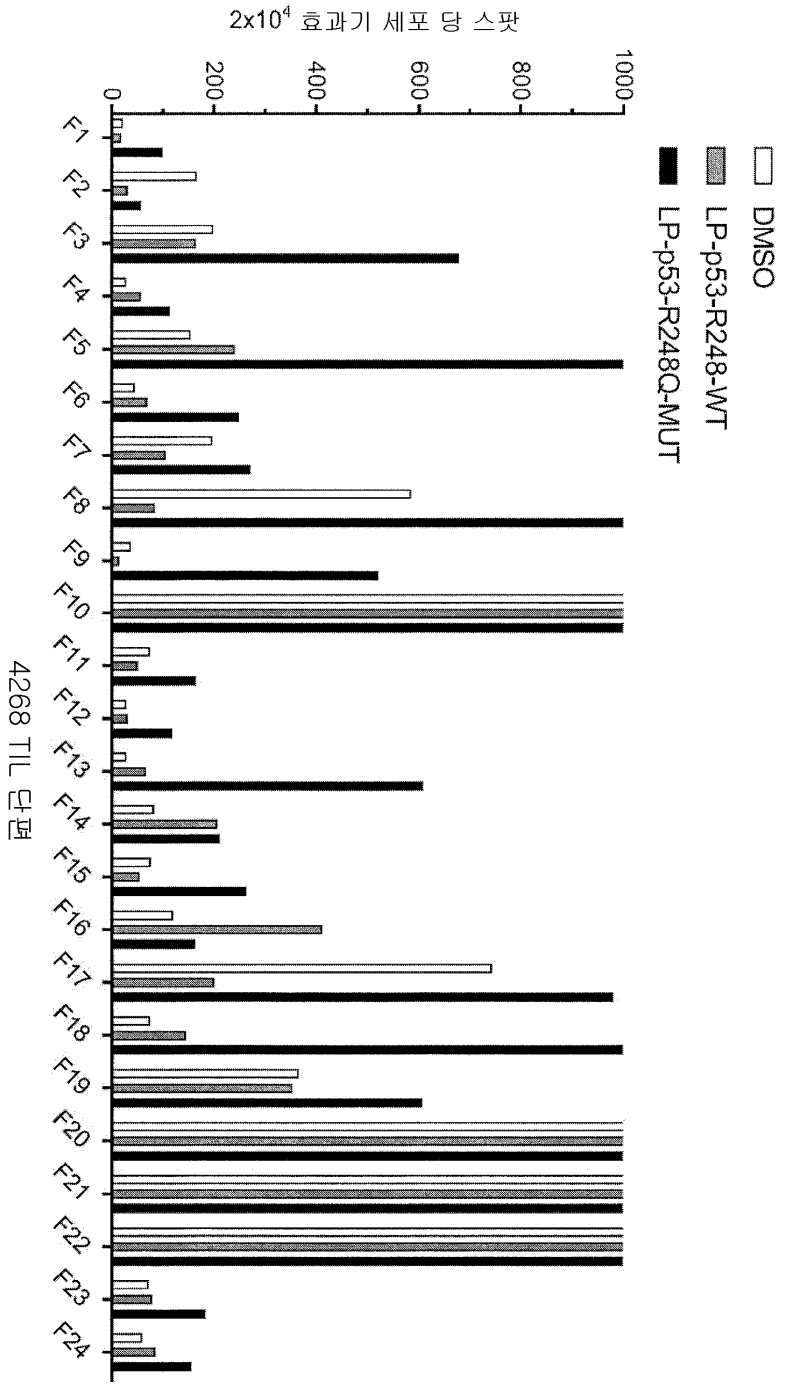
도면20


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
100
200
300
400
500
600
700
IFNγ
CD4+41BB+
표적
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248Q-MUT
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248Q-MUT
0
2
4
6
8
10
CD4+41BB+ (%)

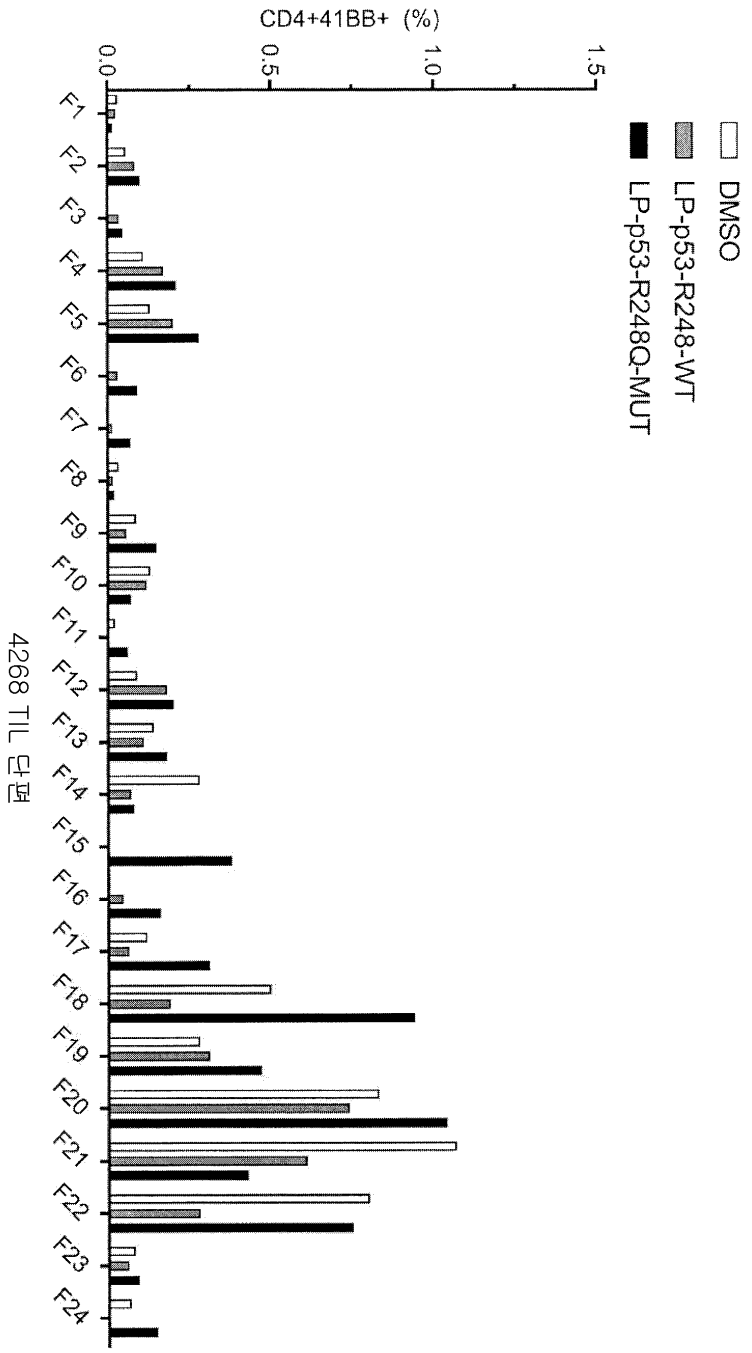
도면21


2x10⁴ 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4268 TIL 단편

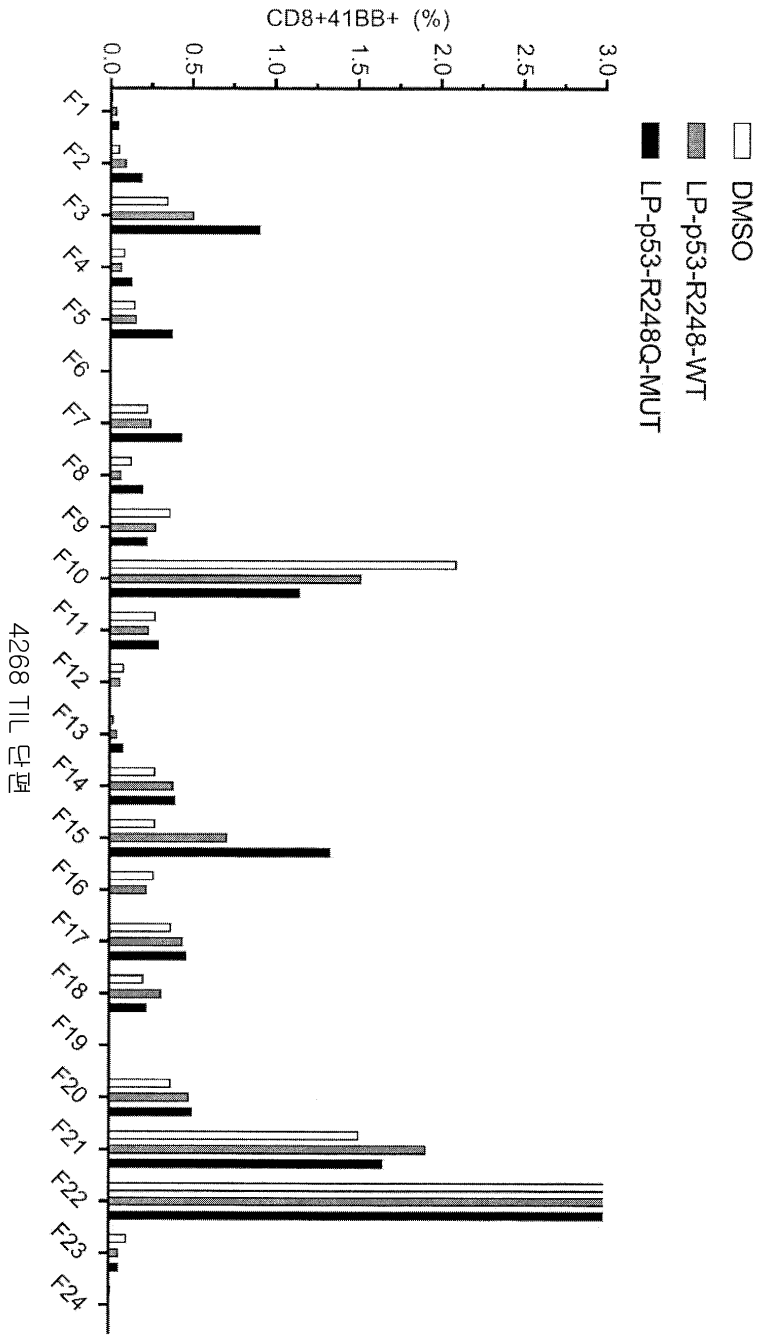
도면22


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
200
400
600
800
1000
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248Q-MUT
4268 TIL 단편
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24

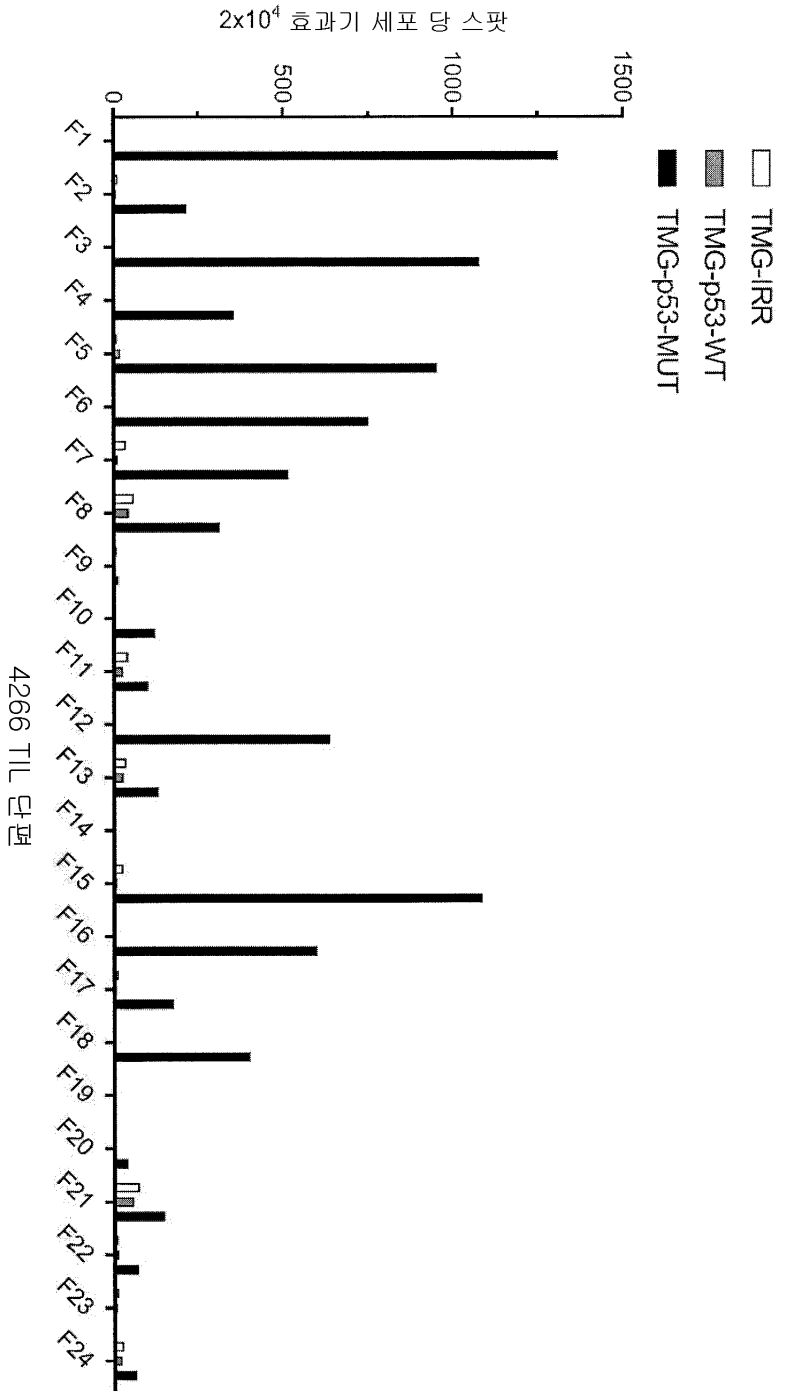
도면23


CD4+41BB+ (%)
0.0
0.5
1.0
1.5
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248Q-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4268 TIL 단편

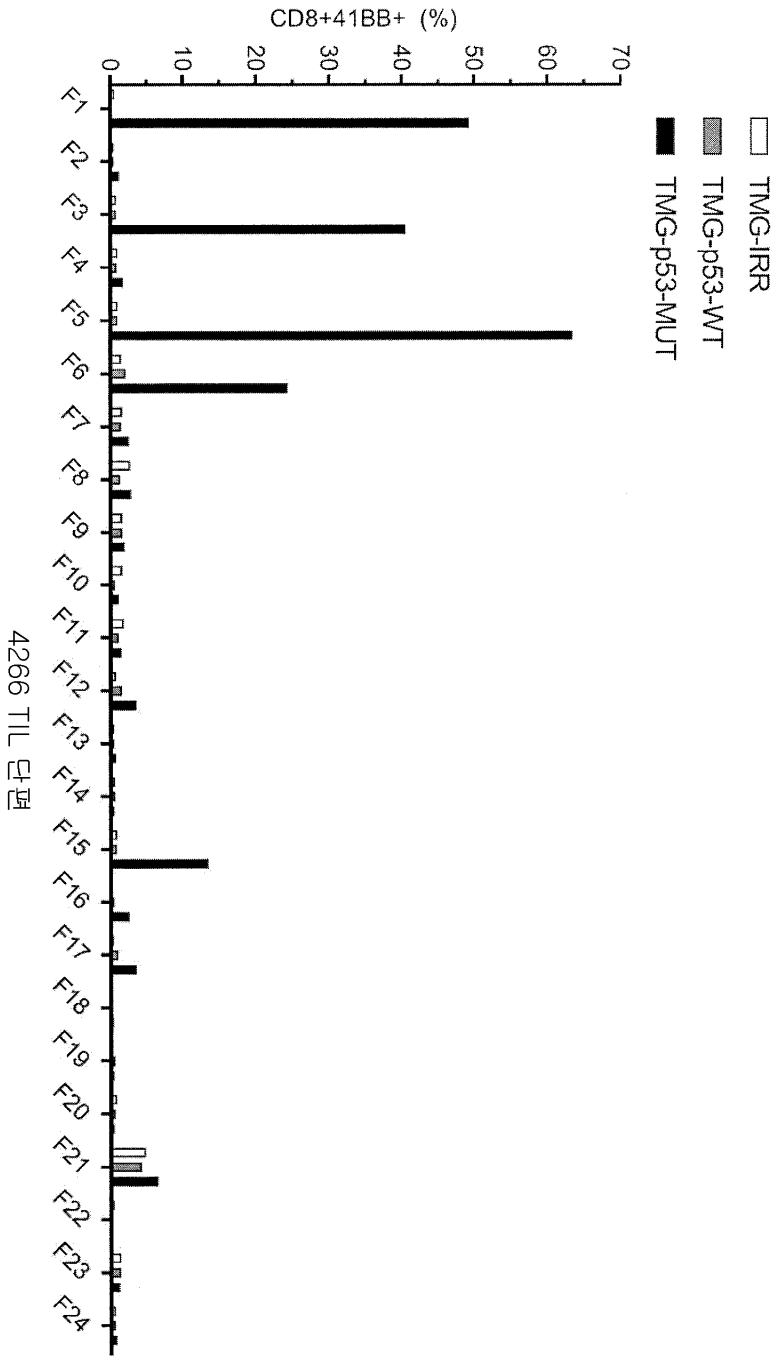
도면24


CD8+41BB+ (%)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248Q-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4268 TIL 단편

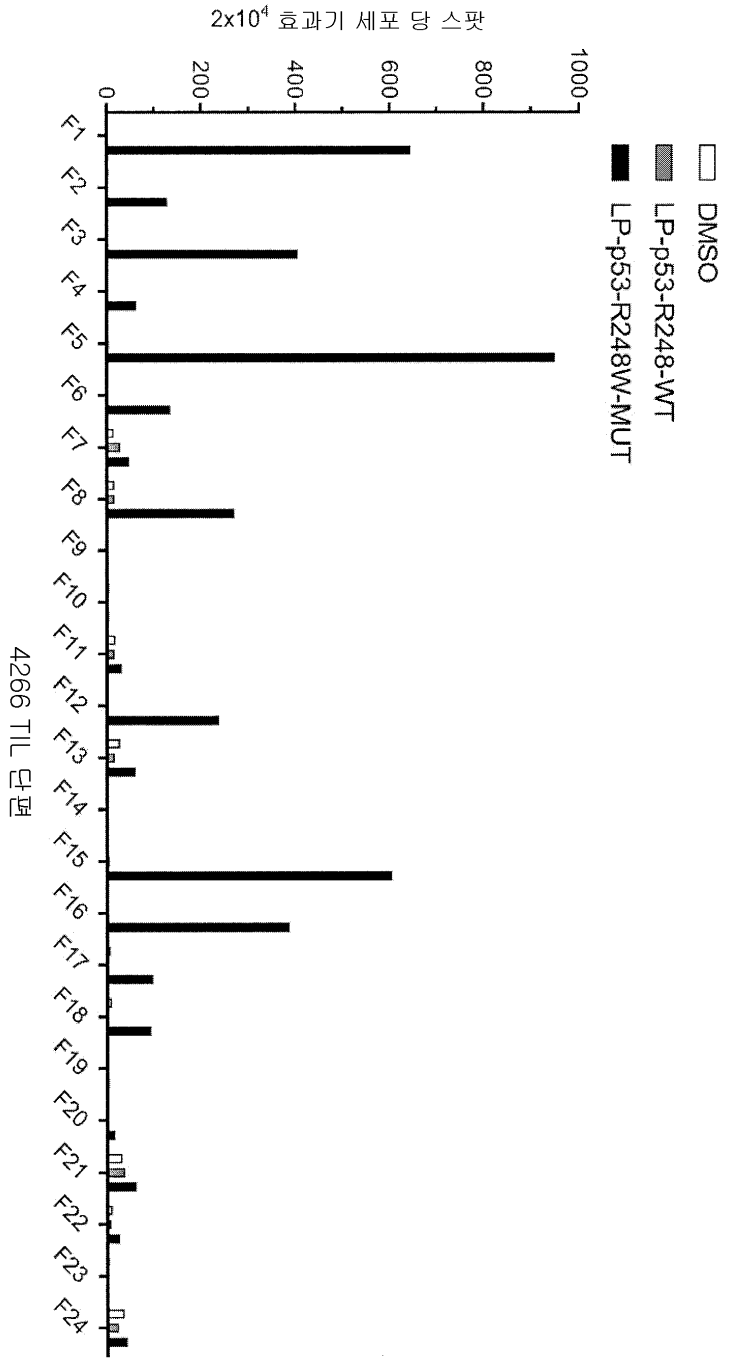
도면25


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4266 TIL 단편

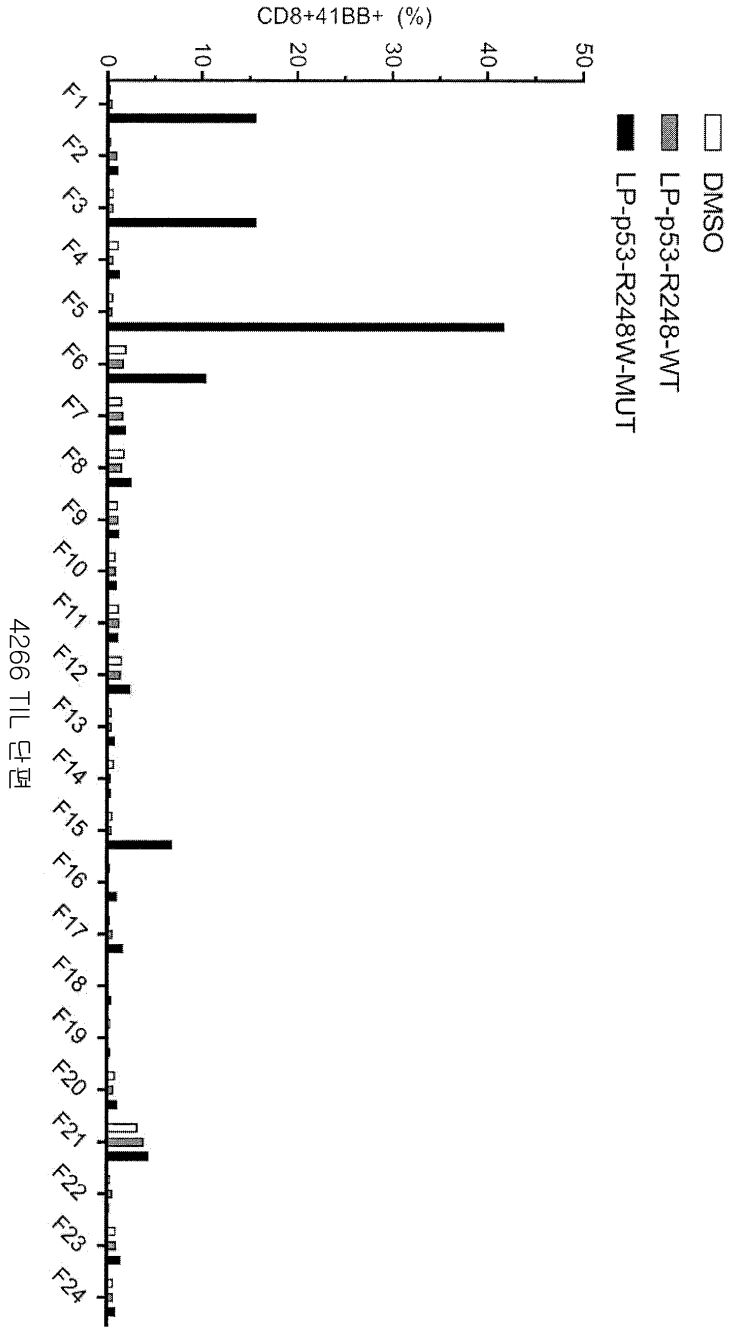
도면26


CD8+41BB+ (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4266 TIL 단편

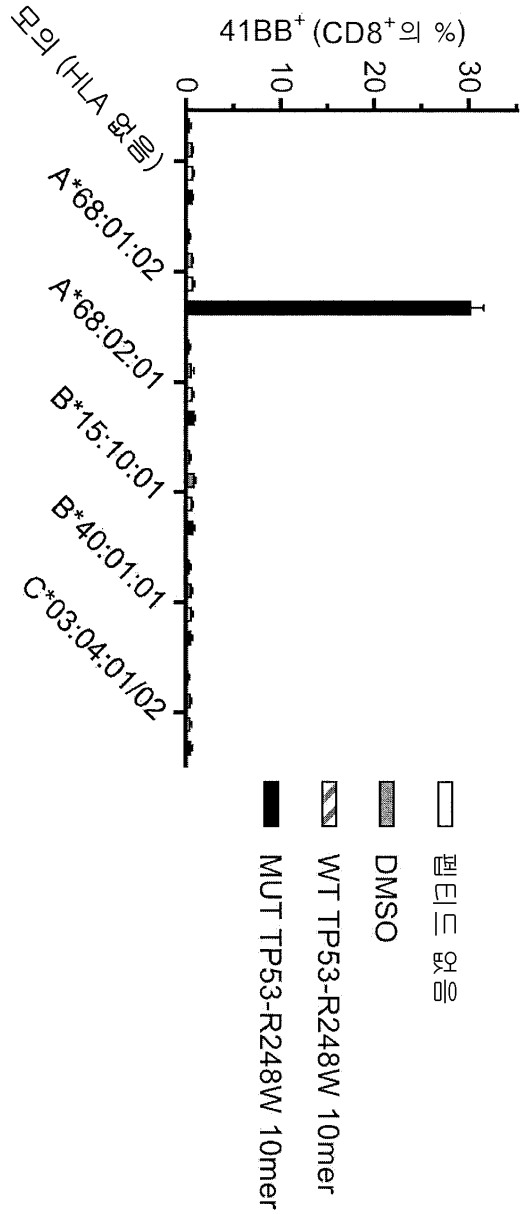
도면27


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
200
400
600
800
1000
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4266 TIL 단편
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248W-MUT

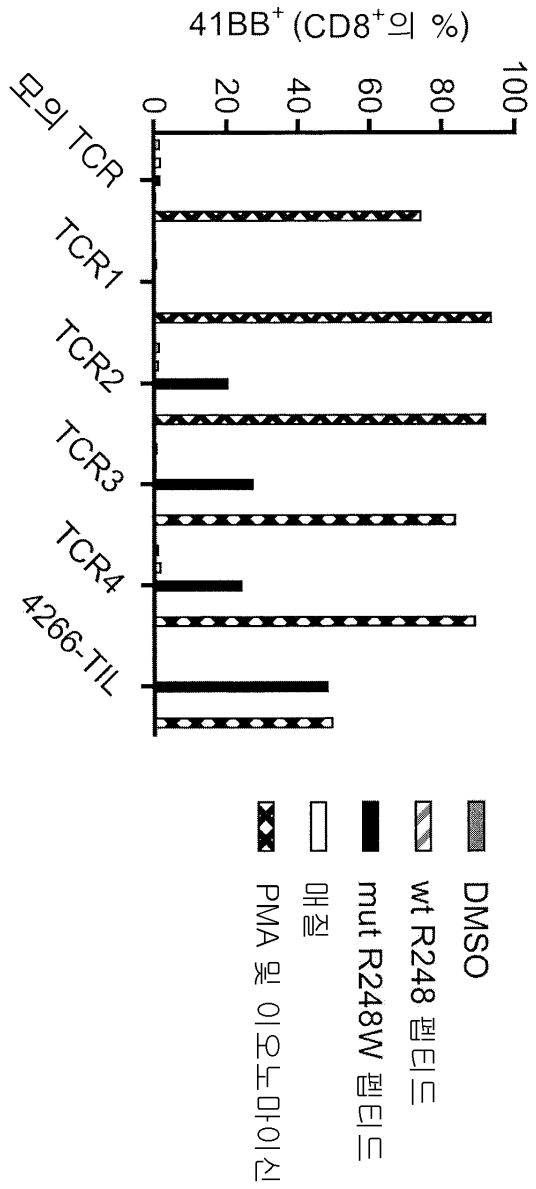
도면28


CD8+41BB+ (%)
0
10
20
30
40
50
DMSO
LP-p53-R248-WT
LP-p53-R248W-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F23
F24
4266 TIL 단편

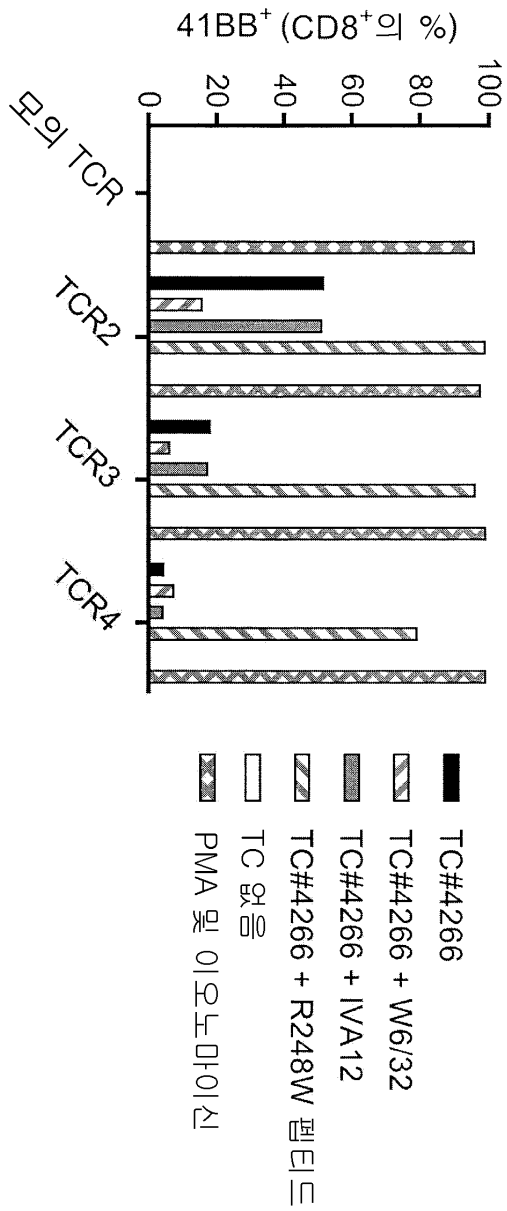
도면29


41BB+ (CD8+의 %)
0
10
20
30
모의 (HLA 없음)
A*68:01:02
A*68:02:01
B*15:10:01
B*40:01:01
C*03:04:01/02
펩티드 없음
DMSO
WT TP53-R248W 10mer
MUT TP53-R248W 10mer

도면30


41BB+ (CD8+의 %)
0
20
40
60
80
100
모의 TCR
TCR1
TCR2
TCR3
TCR4
4266-TIL
DMSO
wt R248 펩티드
mut R248W 펩티드
매질
PMA 및 이오노마이신

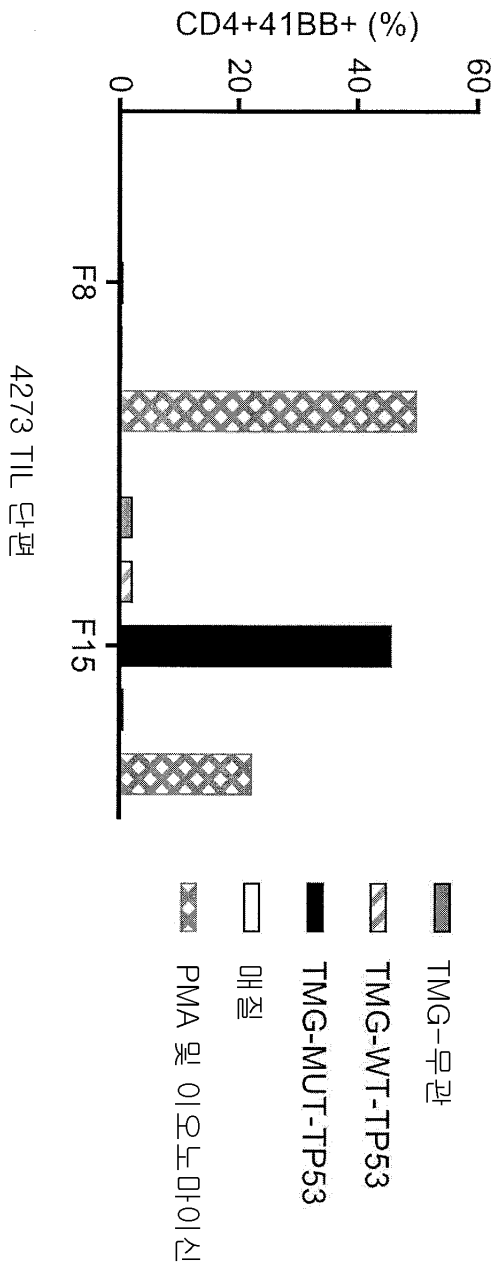
도면31


41BB+ (CD8+의 %)
0
20
40
60
80
100
모의 TCR
TCR2
TCR3
TCR4
TC#4266
TC#4266 + W6/32
TC#4266 + IVA12
TC#4266 + R248W 펩티드
TC 없음
PMA 및 이오노마이신

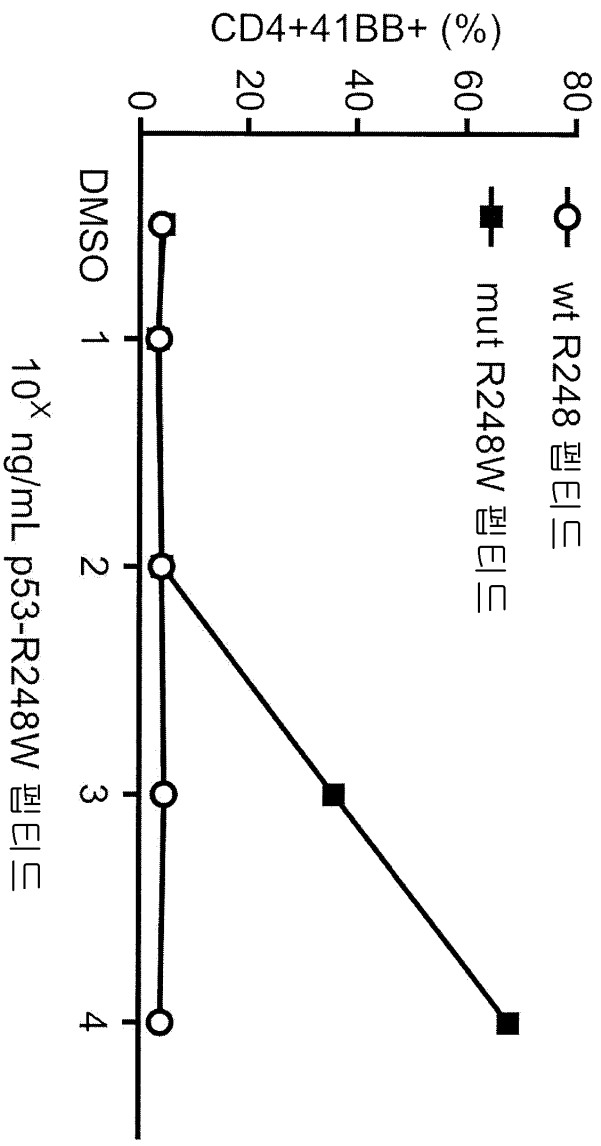
도면32


CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬
SP|P04637|P53_HUMAN MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLPENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 60
SP|P04637-2|P53_HUMAN MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLPENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 60
SP|P04637-3|P53_HUMAN MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLPENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 60
SP|P04637-4|P53_HUMAN ----------MDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 21
SP|P04637-5|P53_HUMAN ----------MDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 21
SP|P04637-6|P53_HUMAN ----------MDDLMLSPDDIEQWFTEDPGP 21
SP|P04637-7|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-8|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-9|P53_HUMAN ----------
SP|P04637|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 120
SP|P04637-2|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 120
SP|P04637-3|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 120
SP|P04637-4|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 81
SP|P04637-5|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 81
SP|P04637-6|P53_HUMAN DEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAK 81
SP|P04637-7|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-8|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-9|P53_HUMAN ----------
SP|P04637|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 180
SP|P04637-2|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 180
SP|P04637-3|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 180
SP|P04637-4|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 141
SP|P04637-5|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 141
SP|P04637-6|P53_HUMAN SVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 141
SP|P04637-7|P53_HUMAN ----------MFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 48
SP|P04637-8|P53_HUMAN ----------MFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 48
SP|P04637-9|P53_HUMAN ----------MFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHE 48
SP|P04637|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 240
SP|P04637-2|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 240
SP|P04637-3|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 240
SP|P04637-4|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 201
SP|P04637-5|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 201
SP|P04637-6|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 201
SP|P04637-7|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 108
SP|P04637-8|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 108
SP|P04637-9|P53_HUMAN RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNS 108
SP|P04637|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 300
SP|P04637-2|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 300
SP|P04637-3|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 300
SP|P04637-4|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 261
SP|P04637-5|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 261
SP|P04637-6|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 261
SP|P04637-7|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 168
SP|P04637-8|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 168
SP|P04637-9|P53_HUMAN SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELP 168
SP|P04637|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPG 360
SP|P04637-2|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQDQTSFQKENC---------- 341
SP|P04637-3|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQMLLDLRWCYFLINSS---------- 346
SP|P04637-4|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPG 321
SP|P04637-5|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQDQTSFQKENC---------- 302
SP|P04637-6|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQMLLDLRWCYFLINSS---------- 307
SP|P04637-7|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPG 228
SP|P04637-8|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQDQTSFQKENC---------- 209
SP|P04637-9|P53_HUMAN PGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQMLLDLRWCYFLINSS---------- 214
SP|P04637|P53_HUMAN GSRAHSSHLKSKKGQSTSRHKKLMFKTEGPDSD 393
SP|P04637-2|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-3|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-4|P53_HUMAN GSRAHSSHLKSKKGQSTSRHKKLMFKTEGPDSD 354
SP|P04637-5|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-6|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-7|P53_HUMAN GSRAHSSHLKSKKGQSTSRHKKLMFKTEGPDSD 261
SP|P04637-8|P53_HUMAN ----------
SP|P04637-9|P53_HUMAN ----------

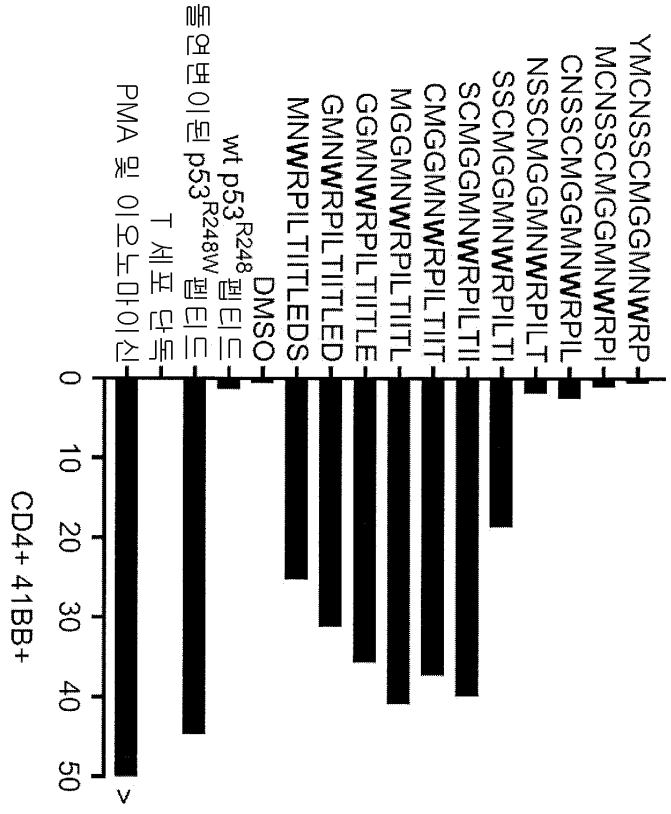
도면33


CD4+41BB+ (%)
0
20
40
60
F8
F15
4273 TIL 단편
TMG-무관
TMG-WT-TP53
TMG-MUT-TP53
매질
PMA 및 이오노마이신

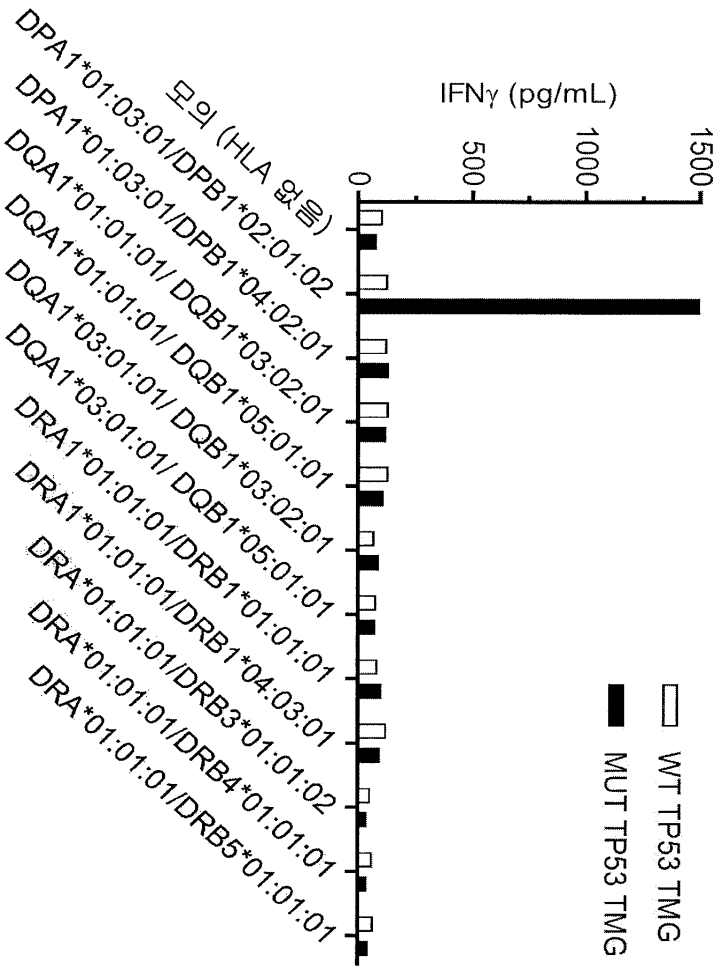
도면34


CD4+41BB+ (%)
0
20
40
60
80
DMSO
1
2
3
4
10^X ng/mL p53-R248W 펩티드
wt R248 펩티드
mut R248W 펩티드

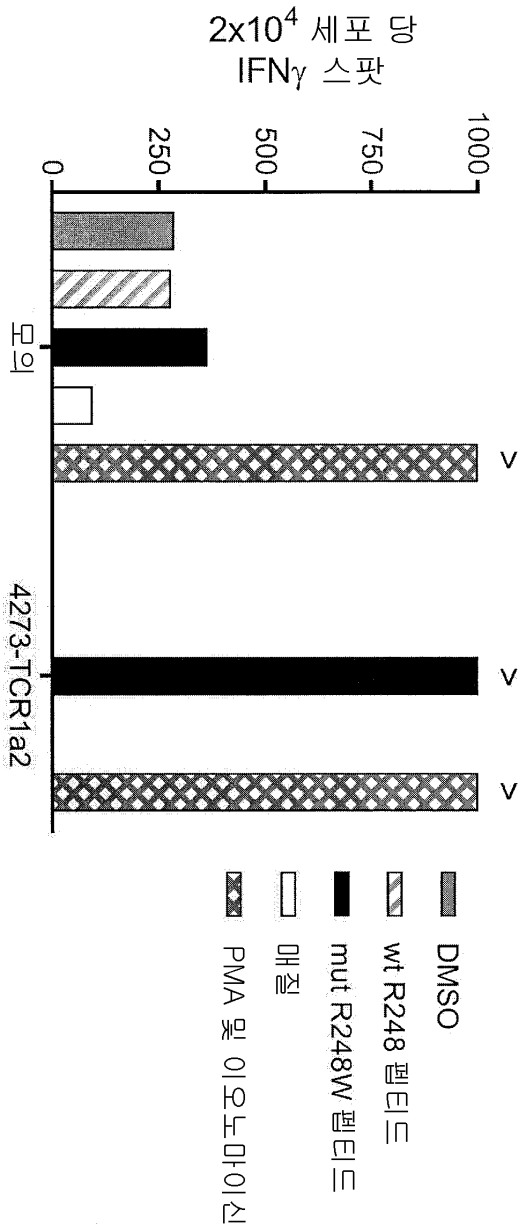
도면35


YMCNSSCMGGMNWRP
MCNSSCMGGMNWRPI
CNSSCMGGMNWRPIL
NSSCMGGMNWRPILT
SSCMGGMNWRPILTI
SCMGGMNWRPILTII
CMGGMNWRPILTIIT
MGGMNWRPILTIITL
GGMNWRPILTIITLE
GMNWRPILTIITLED
MNWRPILTIITLEDS
DMSO
wt p53R248 펩티드
돌연변이된 p53R248W 펩티드
T 세포 단독
PMA 및 이오노마이신
0
10
20
30
40
50
CD4+ 41BB+

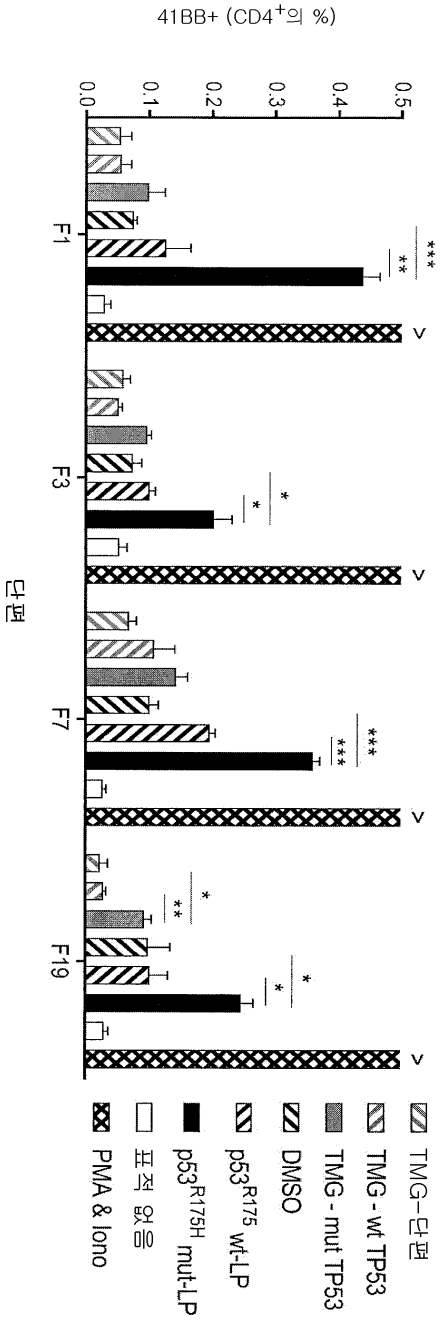
도면36


IFNγ (pg/mL)
0
500
1000
1500
WT TP53 TMG
MUT TP53 TMG
모의 (HLA 없음)
DPA1*01:03:01/DPB1*02:01:02
DPA1*01:03:01/DPB1*04:02:01
DQA1*01:01:01/ DQB1*03:02:01
DQA1*01:01:01/ DQB1*05:01:01
DQA1*03:01:01/ DQB1*03:02:01
DQA1*03:01:01/ DQB1*05:01:01
DRA1*01:01:01/DRB1*01:01:01
DRA1*01:01:01/DRB1*04:03:01
DRA*01:01:01/DRB3*01:01:02
DRA*01:01:01/DRB4*01:01:01
DRA*01:01:01/DRB5*01:01:01

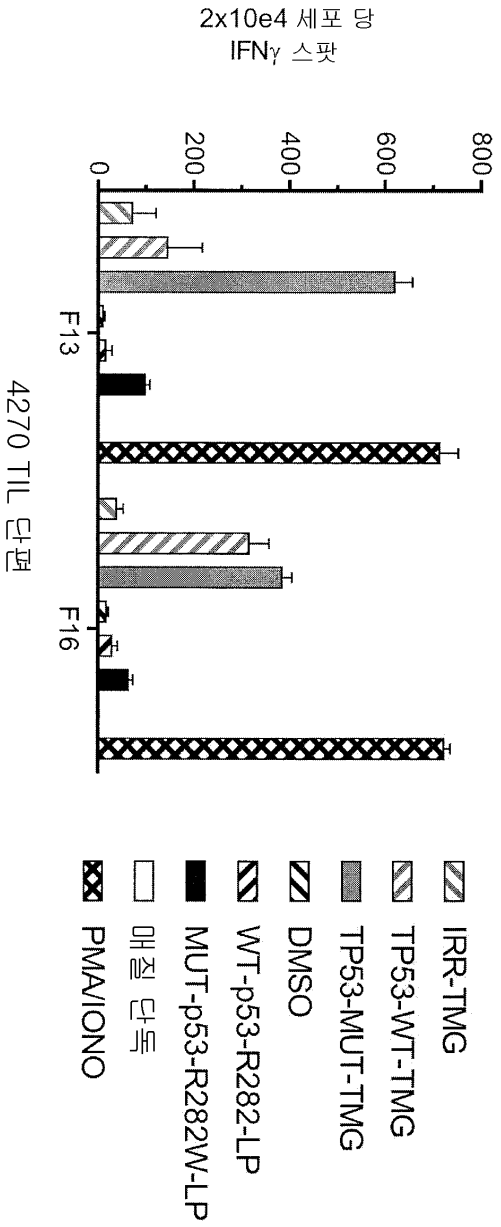
도면37


2x10^4 세포 당
IFNγ 스팟
0
250
500
750
1000
모의
4273-TCR1a2
V
V
V
DMSO
wt R248 펩티드
mut R248W 펩티드
매질
PMA 및 이오노마이신

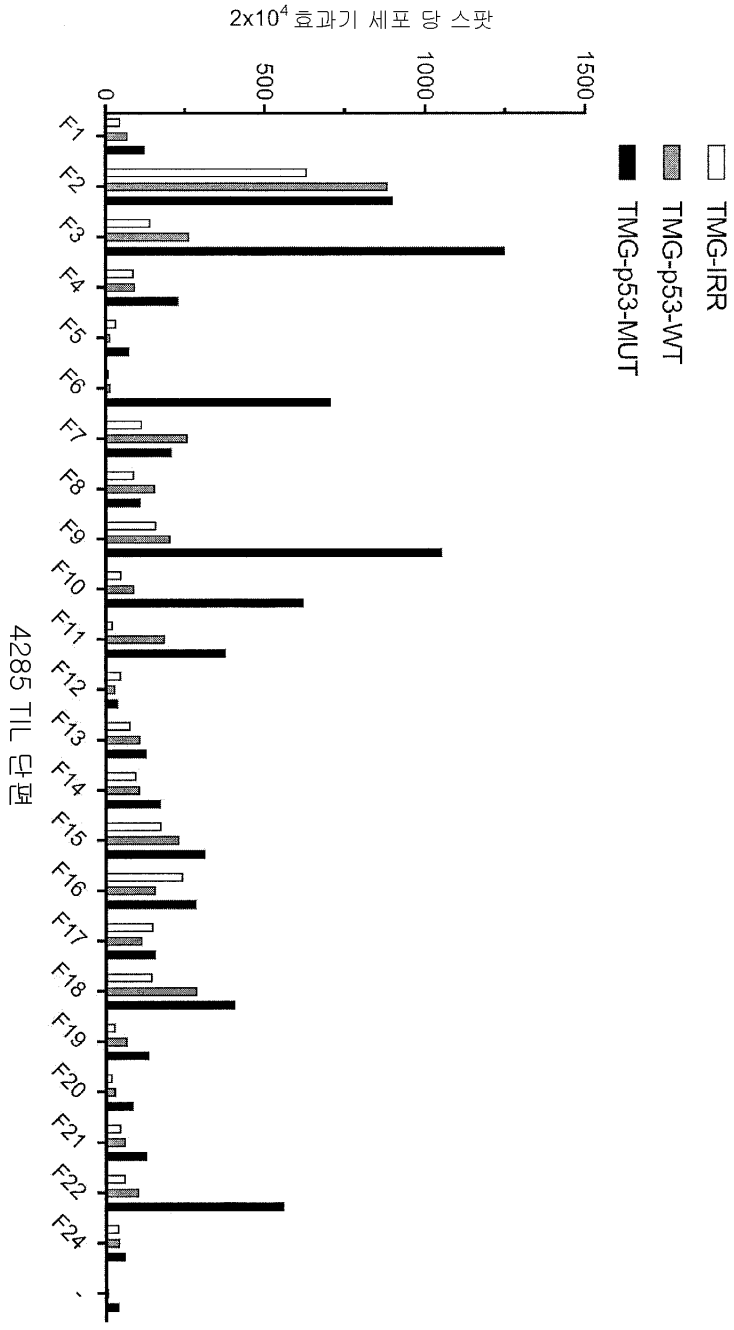
도면38


41BB+ (CD4+의 %)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
F1
F3
F7
F19
단편
V
TMG-단편
TMG - wt TP53
TMG - mut TP53
DMSO
p53R175 wt-LP
p53R175H mut-LP
표적 없음
PMA & Iono

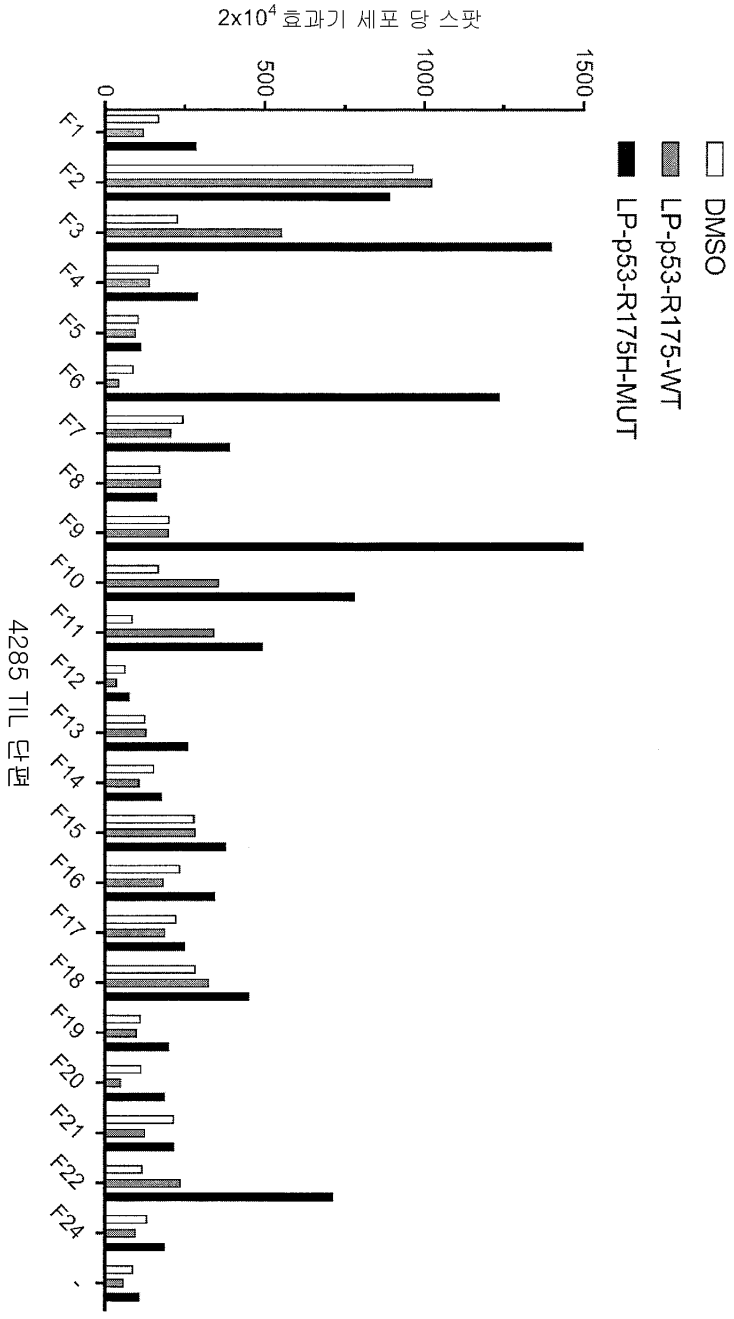
도면39


2x10e4 세포 당
IFNγ 스팟
0
200
400
600
800
F13
F16
4270 TIL 단편
IRR-TMG
TP53-WT-TMG
TP53-MUT-TMG
DMSO
WT-p53-R282-LP
MUT-p53-R282W-LP
매질 단독
PMA/IONO

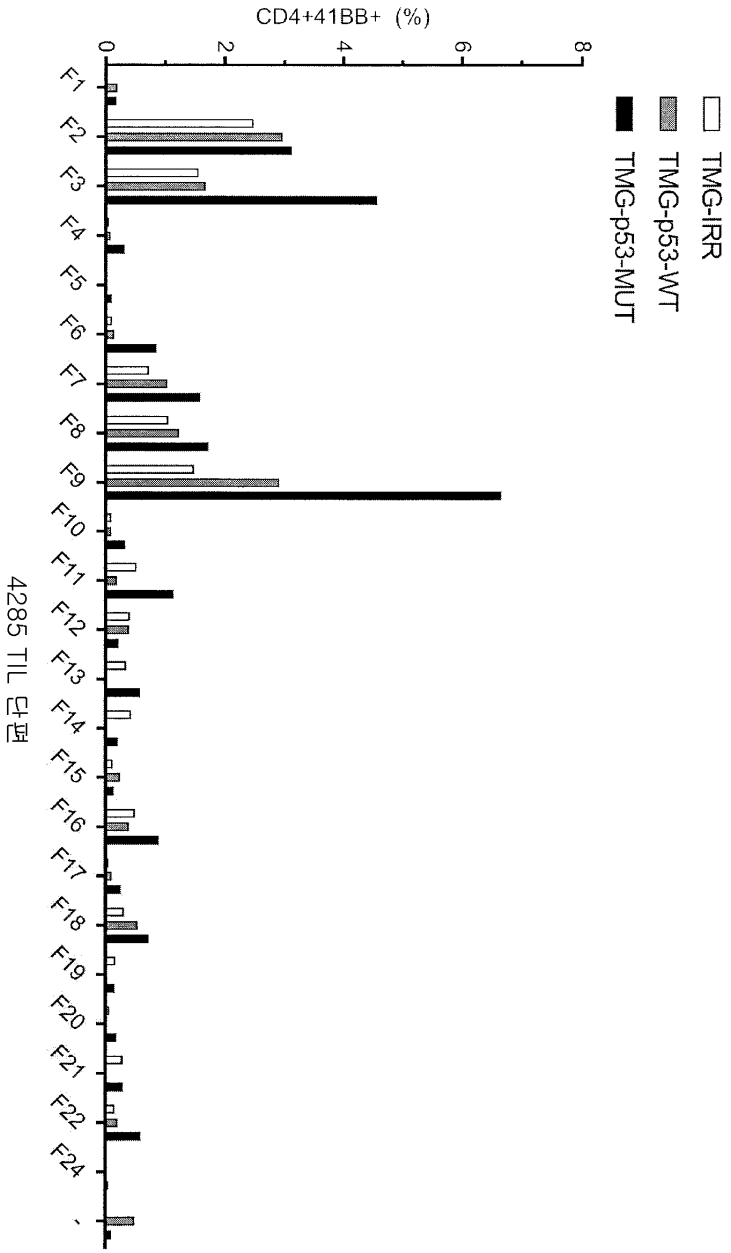
도면40


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F24
4285 TIL 단편

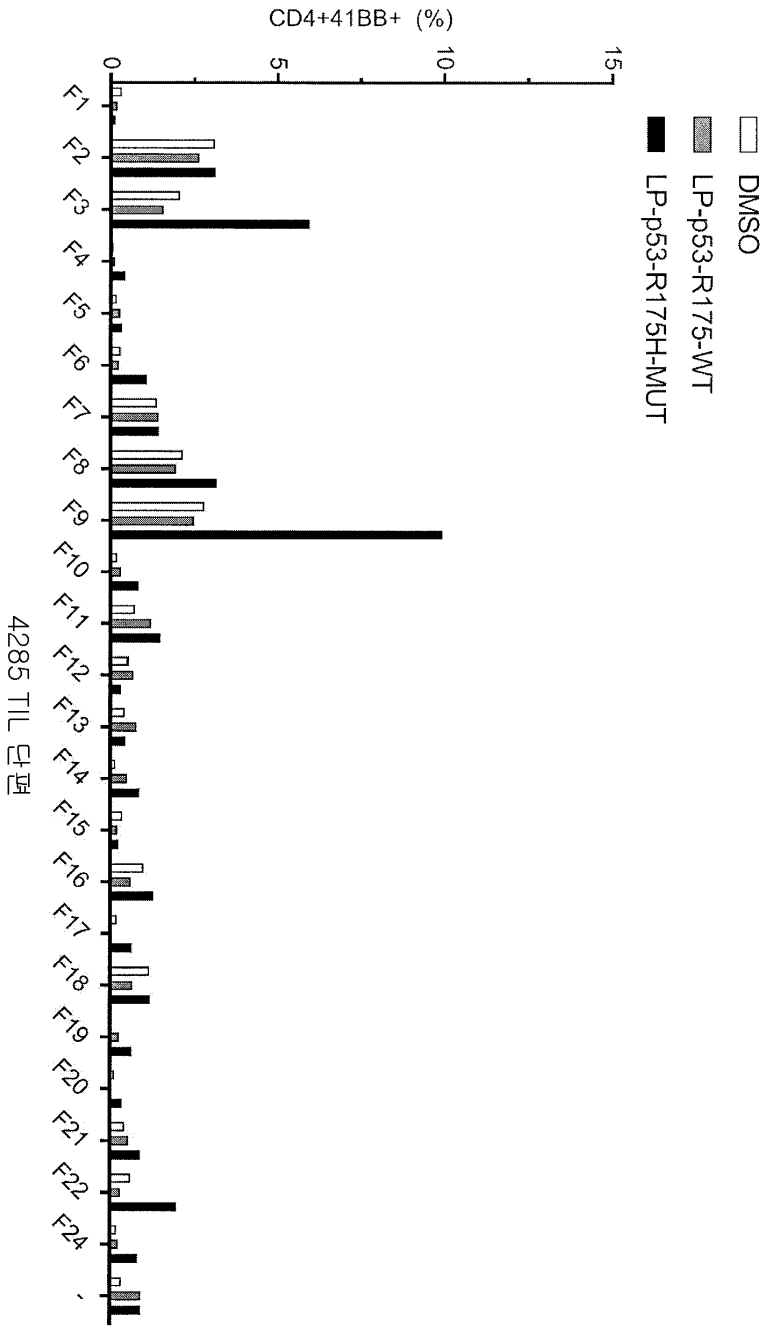
도면41


2x10^4 효과기 세포 당 스팟
0
500
1000
1500
DMSO
LP-p53-R175-WT
LP-p53-R175H-MUT
4285 TIL 단편
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F24

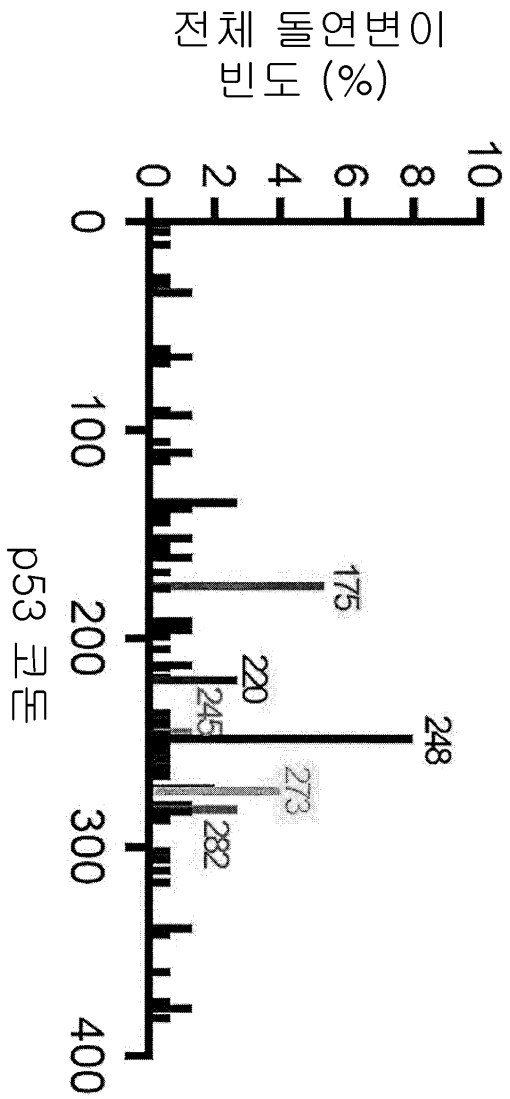
도면42


CD4+41BB+ (%)
0
2
4
6
8
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F24
4285 TIL 단편

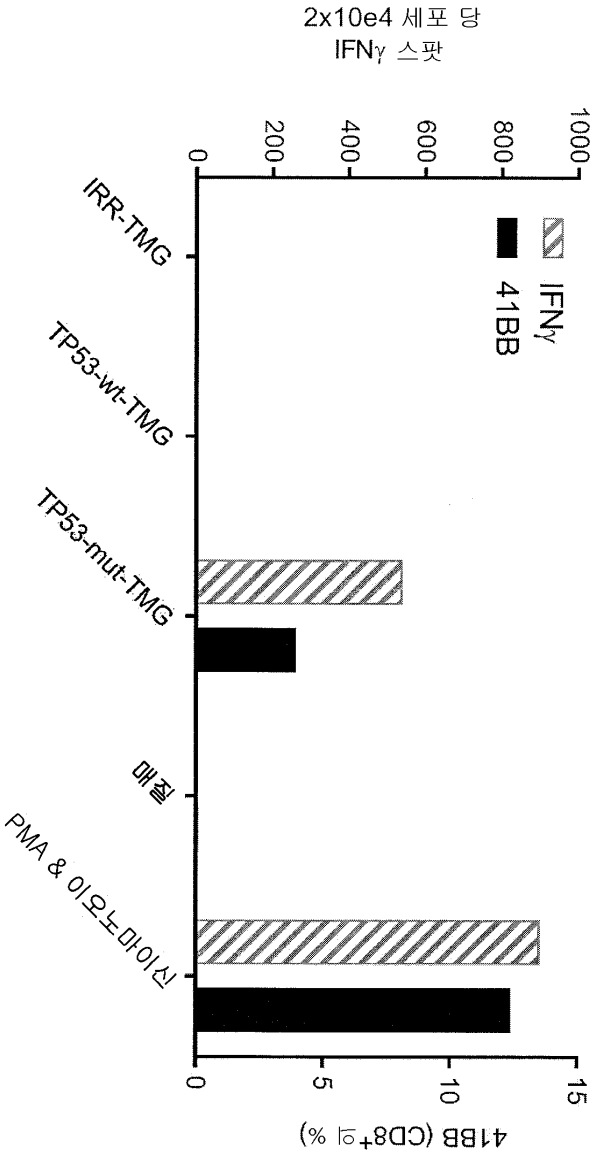
도면43


CD4+41BB+ (%)
0
5
10
15
DMSO
LP-p53-R175-WT
LP-p53-R175H-MUT
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
F19
F20
F21
F22
F24
4285 TIL 단편

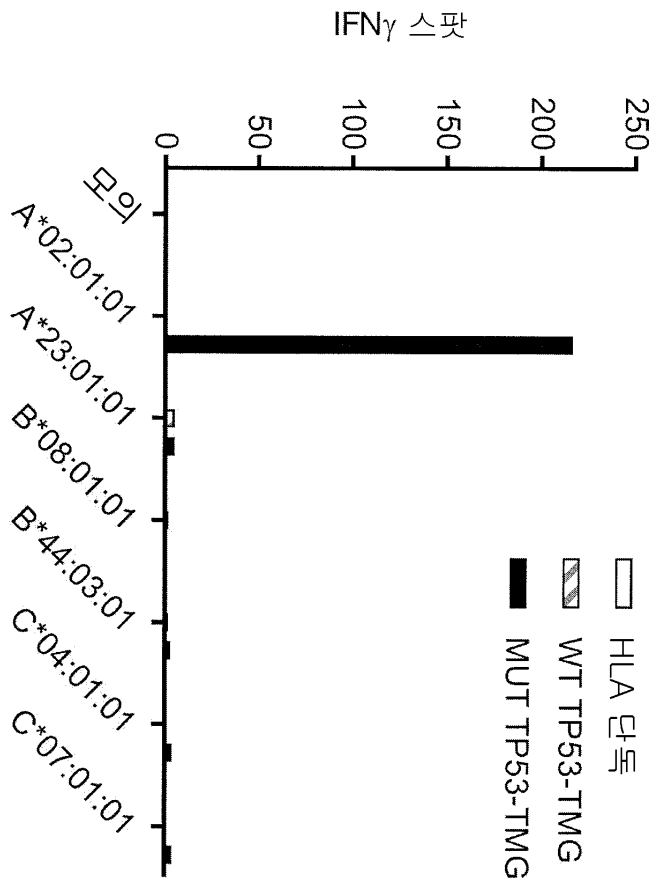
도면44


전체 돌연변이
빈도 (%)
0
2
4
6
8
10
0
100
200
300
400
p53 코돈
175
220
245
248
273
282

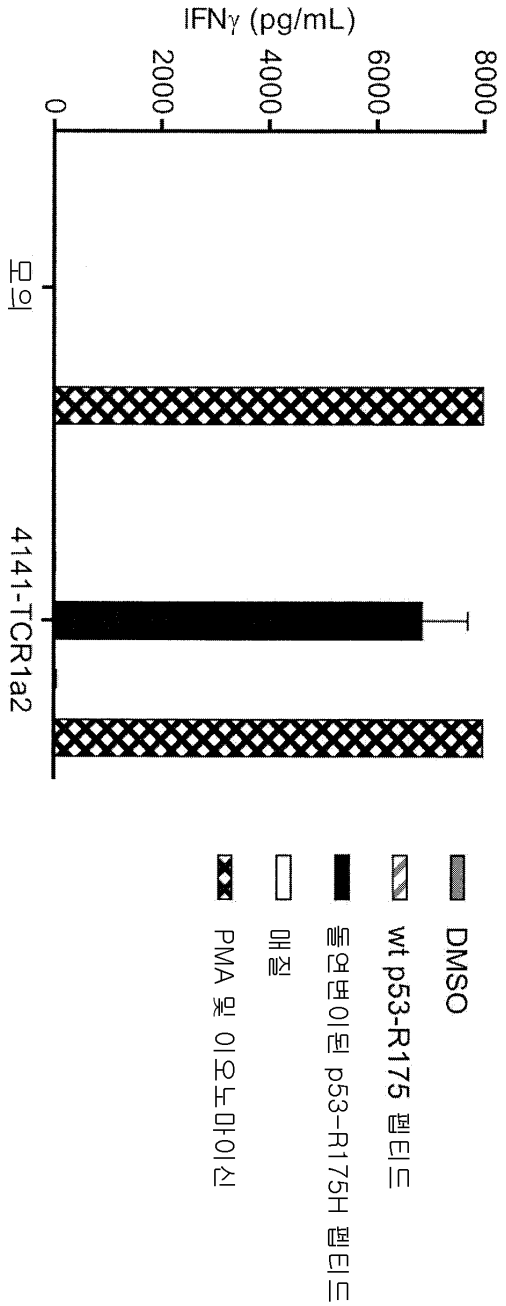
도면45


2x10e4 세포 당
IFNγ 스팟
0
200
400
600
800
1000
IFNγ
41BB
IRR-TMG
TP53-wt-TMG
TP53-mut-TMG
매질
PMA & 이오노마이신
0
5
10
15
41BB (CD8+의 %)

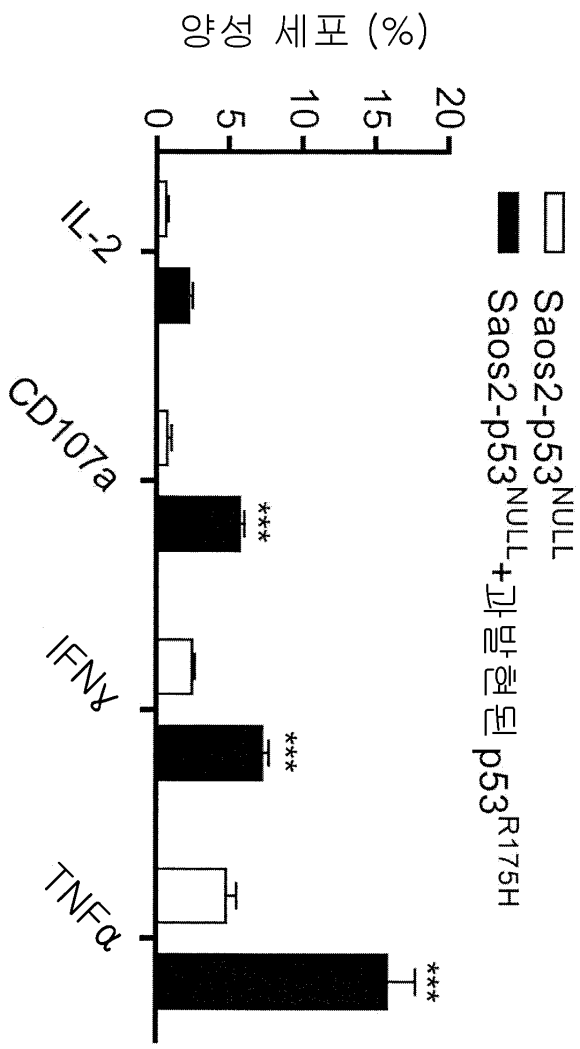
도면46


IFNγ 스팟
0
50
100
150
200
250
모의
A*02:01:01
A*23:01:01
B*08:01:01
B*44:03:01
C*04:01:01
C*07:01:01
HLA 단독
WT TP53-TMG
MUT TP53-TMG

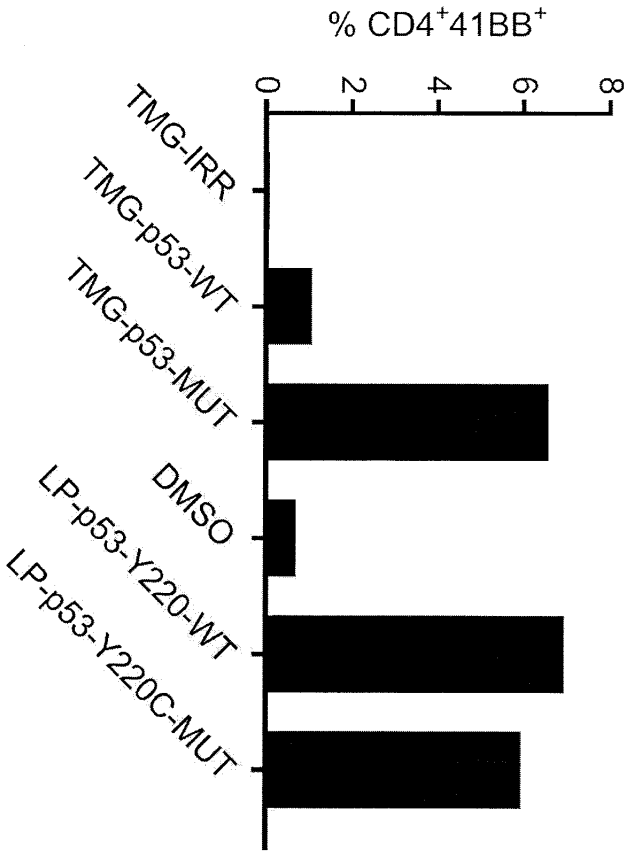
도면47


IFNγ (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
모의
4141-TCR1a2
DMSO
wt p53-R175 펩티드
돌연변이된 p53-R175H 펩티드
매질
PMA 및 이오노마이신

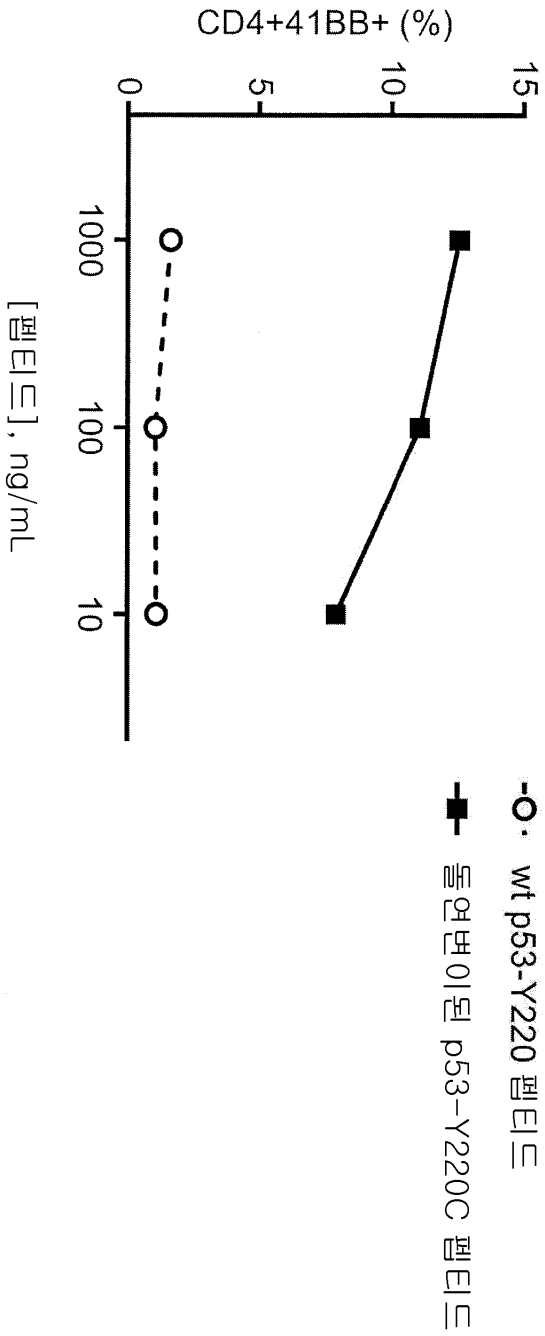
도면48


양성 세포 (%)
0
5
10
15
20
IL-2
CD107a
IFNγ
TNFα
***
***
***
Saos2-p53NULL
Saos2-p53NULL+과발현된 p53R175H

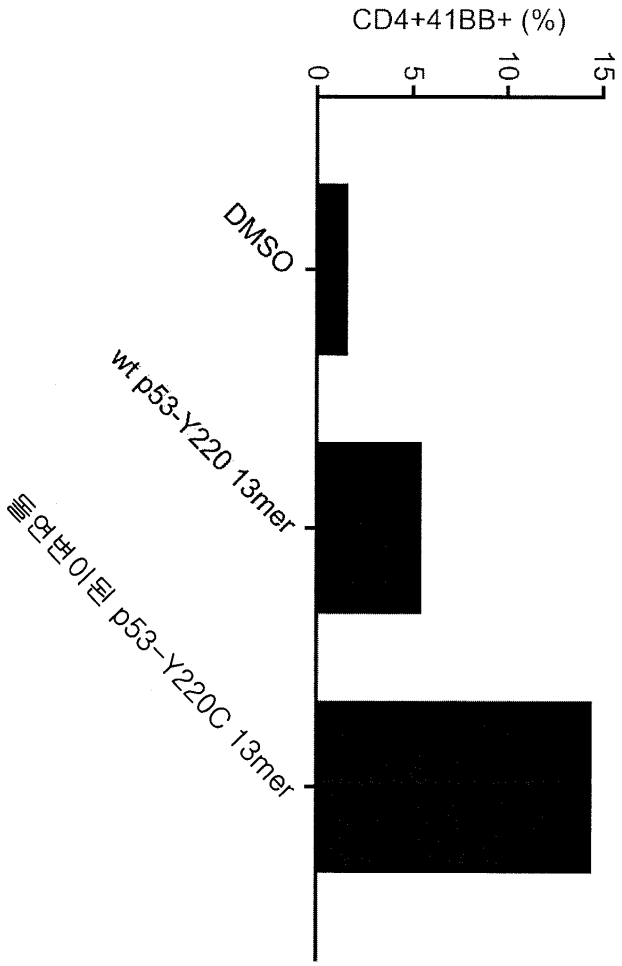
도면49


% CD4+41BB+
0
2
4
6
8
TMG-IRR
TMG-p53-WT
TMG-p53-MUT
DMSO
LP-p53-Y220-WT
LP-p53-Y220C-MUT

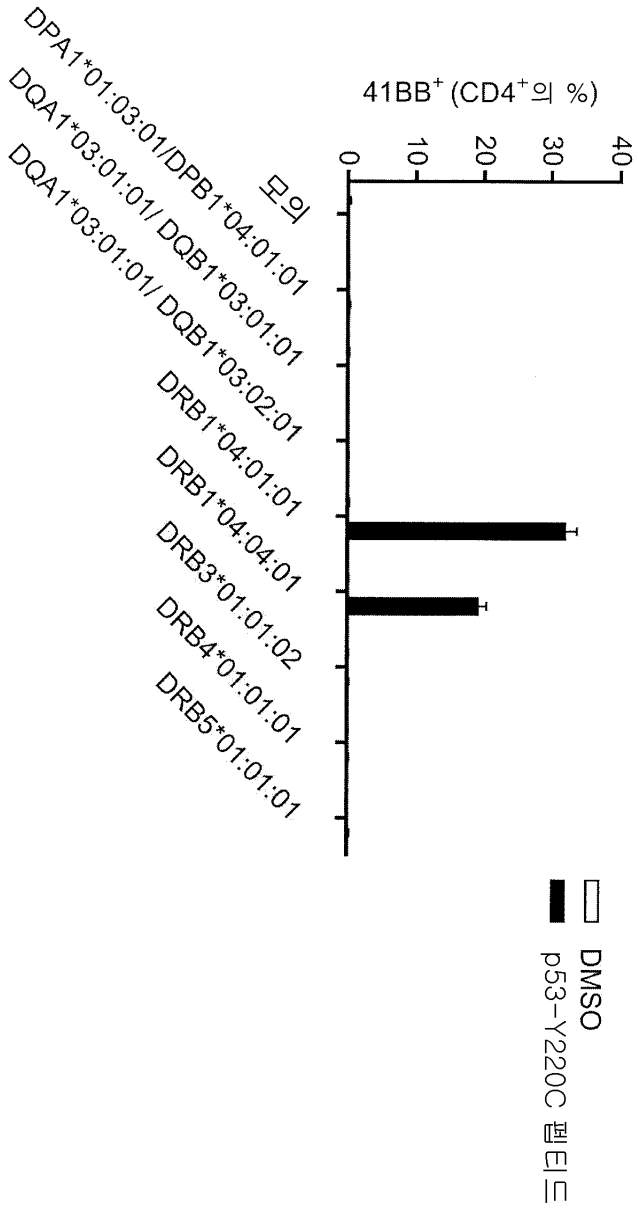
도면50


CD4+41BB+ (%)
0
5
10
15
1000
100
10
[펩티드], ng/mL
wt p53-Y220 펩티드
돌연변이된 p53-Y220C 펩티드

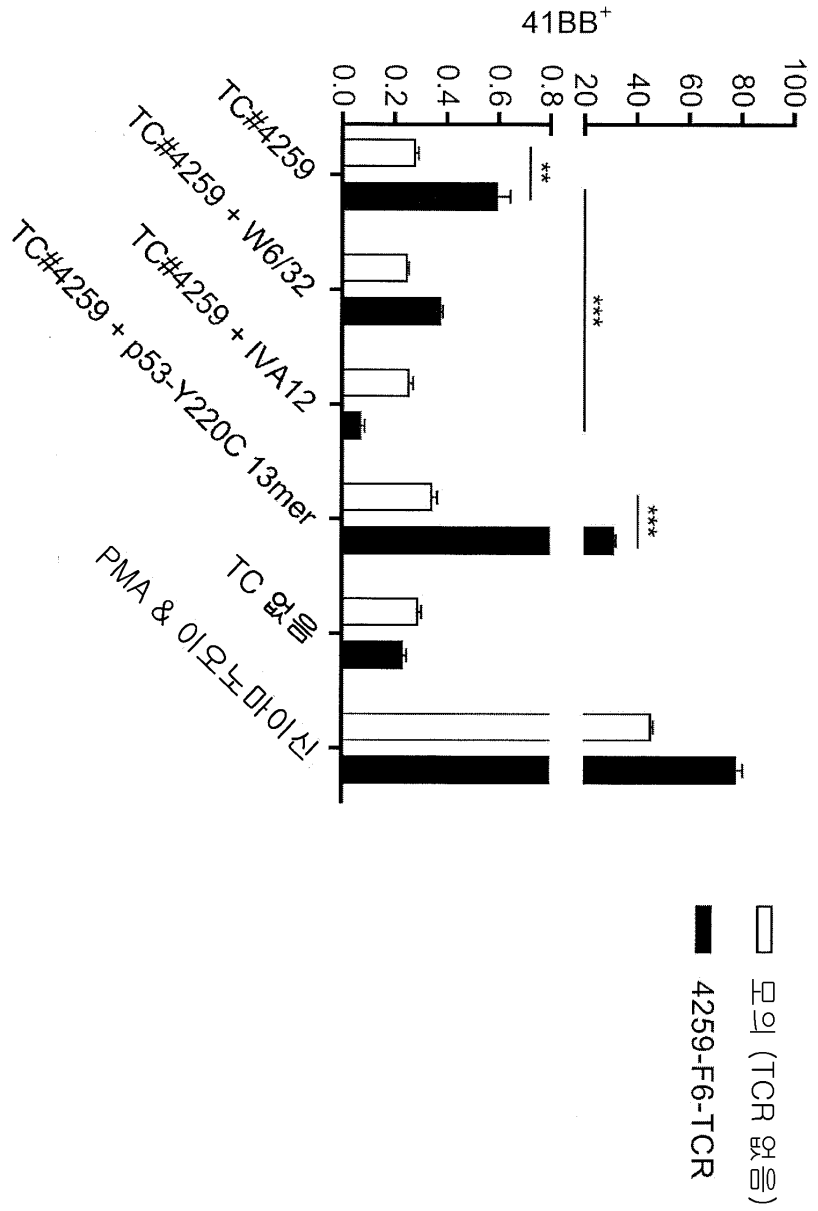
도면51



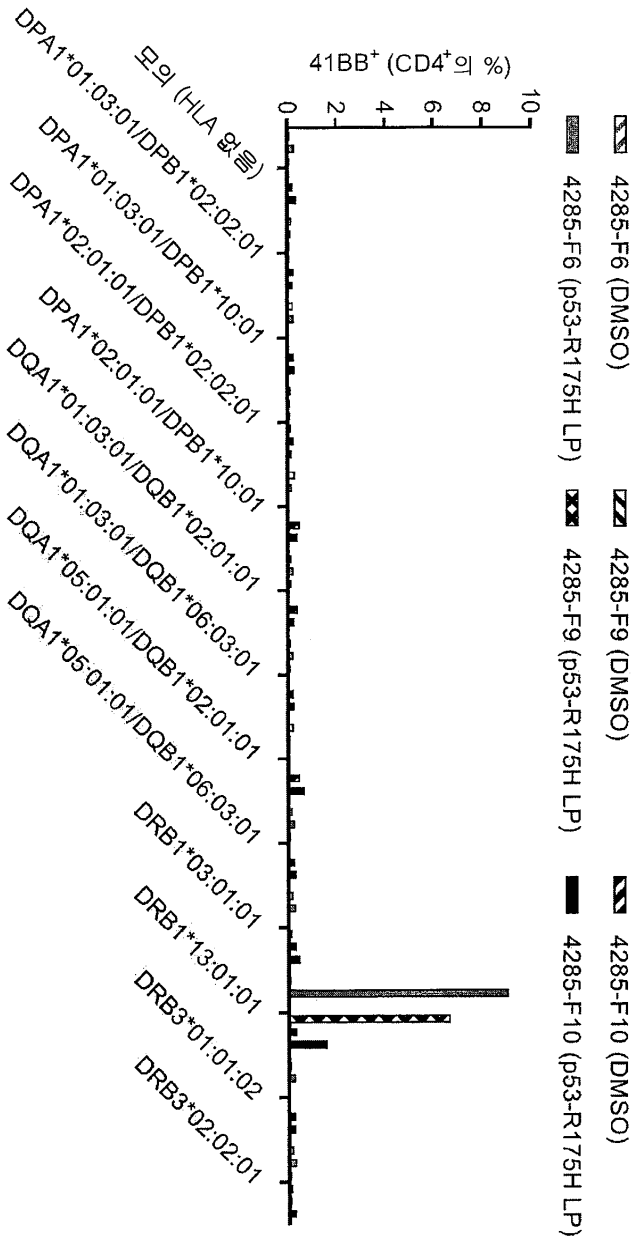
도면52


41BB+ (CD4+의 %)
0
10
20
30
40
모의
DPA1*01:03:01/DPB1*04:01:01
DQA1*03:01:01/ DQB1*03:01:01
DQA1*03:01:01/ DQB1*03:02:01
DRB1*04:01:01
DRB1*04:04:01
DRB3*01:01:02
DRB4*01:01:01
DRB5*01:01:01
DMSO
p53-Y220C 펩티드

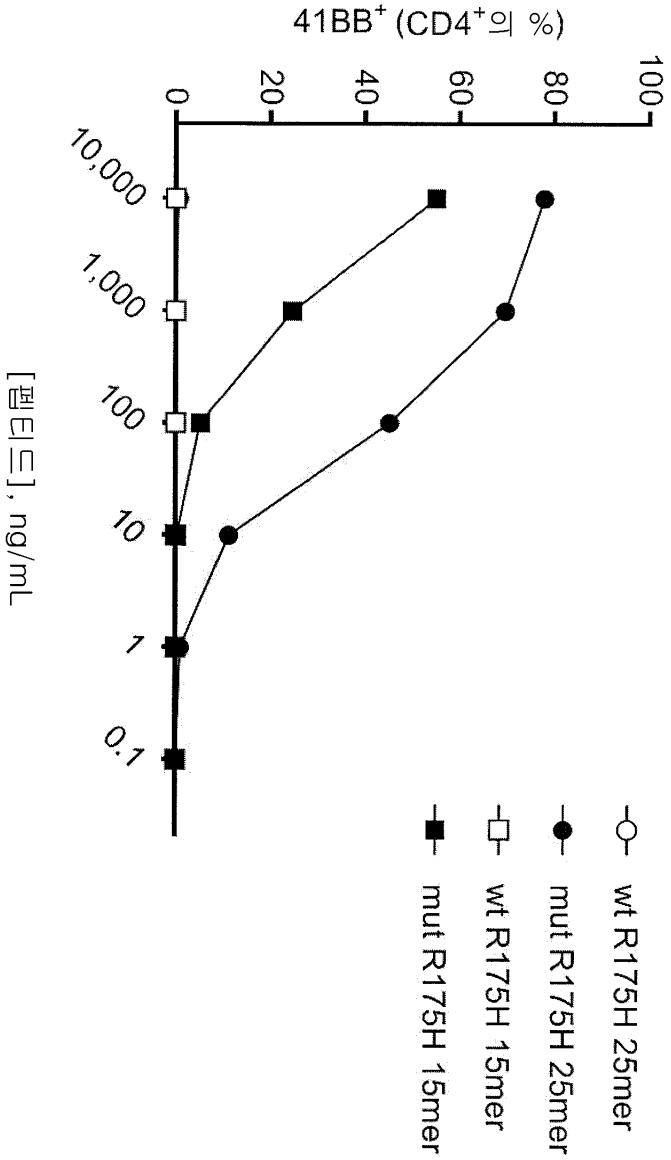
도면53


41BB+
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
20
40
60
80
100
TC#4259
TC#4259 + W6/32
TC#4259 + IVA12
TC#4259 + p53-Y220C 13mer
TC 없음
PMA & 이오노마이신
**
***
***
모의 (TCR 없음)
4259-F6-TCR

도면54


41BB+ (CD4+의 %)
0
2
4
6
8
10
모의 (HLA 없음)
DPA1*01:03:01/DPB1*02:02:01
DPA1*01:03:01/DPB1*10:01
DPA1*02:01:01/DPB1*02:02:01
DPA1*02:01:01/DPB1*10:01
DQA1*01:03:01/DQB1*02:01:01
DQA1*01:03:01/DQB1*06:03:01
DQA1*05:01:01/DQB1*02:01:01
DQA1*05:01:01/DQB1*06:03:01
DRB1*03:01:01
DRB1*13:01:01
DRB3*01:01:02
DRB3*02:02:01
4285-F6 (DMSO)
4285-F6 (p53-R175H LP)
4285-F9 (DMSO)
4285-F9 (p53-R175H LP)
4285-F10 (DMSO)
4285-F10 (p53-R175H LP)

도면55



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

<120> METHODS OF ISOLATING T CELLS HAVING ANTIGENIC SPECIFICITY FOR A P53 CANCER-SPECIFIC MUTATION

<130> 740175

<140> PCT/US2018/051280

<141> 2018-09-17

<150> US 62/565,464

<151> 2017-09-29

<160> 602

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp

35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro

50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro

65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro

115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln

130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met

145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys

165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln

180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp

195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr

245 250 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val

260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp

340 345 350

Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His

355 360 365

Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met

370 375 380

Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp

385 390

<210> 2

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His
1 5 10 15

His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly
20 25

<210> 3

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val His Val Cys Ala
1 5 10 15

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu

20 25

<210> 4

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Leu Arg Pro Ile
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser
20 25

<210> 5

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Trp Arg Thr Glu
1 5 10 15

Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys Gly Glu
20 25

<210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Cys Val Cys Ala

1 5 10 15

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu

20 25

<210> 7

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg

1 5 10 15

Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu

20 25

<210> 8

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Gln Arg Pro Ile

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

20 25

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Asp Met Asn Arg

1 5 10 15

Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu

20 25

<210> 10

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Leu Val Cys Ala

1 5 10 15

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu

20 25

<210> 11

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

20 25

<210> 12

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro

1 5 10 15

Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile

20 25

<210> 13

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Ser Pro Ile Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser
20 25

<210> 14

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

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

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

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

165 170 175

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

Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Asp Arg Asn Thr Phe Arg
245 250 255
His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys
260 265 270
Thr Thr Ile Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Ser
275 280 285
Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser
290 295 300

<210> 15
<211
> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His
1 5 10 15
His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly
20 25

<210> 16
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16
Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala

1 5 10 15

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu

20 25

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

20 25

<210> 18

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu

1 5 10 15

Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys Gly Glu

20 25

<210> 19

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg

1 5 10 15

Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu

20 25

<210> 20

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro

1 5 10 15

Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile

20 25

<210> 21

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu

1 5 10 15

Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser

20 25

<210> 22

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His

1 5 10 15

His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg

20 25 30

Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg

35 40 45

Thr Glu Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg

50 55 60

Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Phe Glu Val Arg Val

65 70 75 80

Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg

85 90 95

Lys Lys Gly Glu Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val

100 105 110

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu His Tyr Asn

115 120 125

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile

130 135 140

Leu Thr Ile Ile Thr Leu Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly

145 150 155 160

Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser His

165 170 175

Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr

210 215 220

Glu Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys

260 265 270

Thr Thr Ile Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg

275 280 285

Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser

290 295 300

<210> 23

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
100 105 110

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 24

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
35 40 45

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

50 55 60

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

115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 25
<211> 173
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 25
Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
1 5 10 15
Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

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

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

100 105 110

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

115 120 125

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170

<210> 26

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

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

1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Tyr Gly Gly Thr Val Asn

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val

1 5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Cys Ala Val Lys Gly Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Cys Ala Ser Ser Leu Val Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 33

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Leu Gly Met Ile Phe Ala Leu Arg

1 5 10 15

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu

20 25 30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala

130

<210> 34

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ala Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val

130

<210> 35

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Leu Gly Met Ile Phe Ala Leu Arg

1 5 10 15

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu

20 25 30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

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

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

<210> 36
<211> 304

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 36
Met Ala Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30
Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80
Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285

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

290 295 300

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Cys Ala Leu Ser Glu Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Leu Asn His Asn Val

1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe

1 5

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Cys Ala Thr Ser Arg Glu Leu Arg Gly Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 43

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15
Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

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

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110
Ala Leu Ser Glu Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly
115 120 125
Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro
130 135

<210> 44

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Ala Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

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

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
85 90 95
Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110
Ser Arg Glu Leu Arg Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Thr Val Leu
130

<210> 45
<211> 272
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val

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

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly

115 120 125

Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 46

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Ala Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr
20 25 30
Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His
35 40 45

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

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

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

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 47

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Cys Ala Val Lys Trp Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe

1 5 10

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 51

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Ser Val Gly Ala Gly Ile

1 5

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10

<210> 53

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Lys Trp Thr Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 54

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Ala Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu

1 5 10 15

Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln

20 25 30

Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met

35 40 45

Asn His Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu

50 55 60

Arg Leu Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu

65 70 75 80

Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro

85 90 95

Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Ser Ser Tyr Arg Glu Ser His Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Val

130

<210> 55

<211> 264

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

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

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

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

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

245 250 255

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260

<210> 56

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Ala Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu

1 5 10 15

Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln

20 25 30

Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met

35 40 45

Asn His Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu

50 55 60

Arg Leu Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu

65 70 75 80

Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro

85 90 95

Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Ser Ser Tyr Arg Glu Ser His Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

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

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

290 295 300
Lys Asn Ser
305

<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 57
Val Ser Gly Asn Pro Tyr
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 58
Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val
1 5

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Cys Ala Val Arg Val Trp Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 60

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Ser Gln Ile Val Asn Asp

1 5

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Cys Ala Ser Ser Ile Ser Ala Gly Gly Asp Gly Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 63

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys

85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Val Arg Ala

130

<210> 64

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His

35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95
Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Ile Ser Ala Gly Gly Asp Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val
130

<210> 65
<211> 268
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 65
Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15
Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30
Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
35 40 45
Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

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

115 120 125
Val Arg Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 66

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His

35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr

85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 67

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Asn Ser Ala Ser Gln Ser

1 5

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Val Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Cys Val Val Gln Pro Gly Gly Tyr Gln Lys Val Thr Phe

1 5 10

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Asn His Asn Ser

1 5

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Ser Ala Ser Glu Gly Thr

1 5

<210> 72

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Cys Ala Ser Ser Glu Gly Leu Trp Gln Val Gly Asp Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 73

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Met Ile Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Arg Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Cys Arg Lys Glu

50 55 60

Pro Lys Leu Leu Met Ser Val Tyr Ser Ser Gly Asn Glu Asp Gly Arg

65 70 75 80

Phe Thr Ala Gln Leu Asn Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile

85 90 95

Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Val Val Gln

100 105 110

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

115 120 125

Val Ile Pro

130

<210> 74

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Ala Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Glu Gly Leu Trp Gln Val Gly Asp Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr
130

<210> 75

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Met Ile Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Arg Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Phe
20 25 30

Asn Val Pro Glu Gly Ala Thr Val Ala Phe Asn Cys Thr Tyr Ser Asn
35 40 45

Ser Ala Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Cys Arg Lys Glu
50 55 60

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

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

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

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 76
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76
Met Ala Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His

35 40 45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Glu Gly Leu Trp Gln Val Gly Asp Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Thr Ser Glu Asn Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn

1 5

<210> 79

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Cys Ala Phe Met Gly Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Glu Asn His Arg Tyr

1 5

<210> 81

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Ser Tyr Gly Val Lys Asp

1 5

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

1 5 10 15

<210> 83

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu

1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser

20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser

35 40 45

Glu Asn Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln

50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Phe Met Gly Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly

115 120 125

Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro

130 135

<210> 84

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Ala Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Leu Cys Leu Leu Trp Thr

1 5 10 15

Gly His Met Asp Ala Gly Ile Thr Gln Ser Pro Arg His Lys Val Thr

20 25 30

Glu Thr Gly Thr Pro Val Thr Leu Arg Cys His Gln Thr Glu Asn His

35 40 45

Arg Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly His Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Lys Asp Thr Asp Lys Gly Glu Val Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Thr Ser Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ile

100 105 110

Ser Glu Leu Val Thr Gly Asp Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Thr Val Thr

130

<210> 85

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser

20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Asn Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Phe Met Gly Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly
115 120 125

Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro
130 135 140

Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys

145 150 155 160

Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu
165 170 175

Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met
180 185 190

Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe
195 200 205

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

210 215 220

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

<210> 86
<211> 306
<212
> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 86
Met Ala Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Leu Cys Leu Leu Trp Thr
1 5 10 15
Gly His Met Asp Ala Gly Ile Thr Gln Ser Pro Arg His Lys Val Thr
20 25 30
Glu Thr Gly Thr Pro Val Thr Leu Arg Cys His Gln Thr Glu Asn His
35 40 45
Arg Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly His Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Lys Asp Thr Asp Lys Gly Glu Val Ser
65 70 75 80
Asp Gly Tyr Ser Val Ser Arg Ser Lys Thr Glu Asp Phe Leu Leu Thr
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Thr Ser Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ile
100 105 110
Ser Glu Leu Val Thr Gly Asp Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140
Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala

145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asn Ser

305

<210> 87

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Asn Tyr Ser Pro Ala Tyr

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Ile Arg Glu Asn Glu Lys Glu

1 5

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Cys Ala Leu Asp Ile Tyr Pro His Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 91

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Pro Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 93

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Met Glu Ser Phe Leu Gly Gly Val Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Val
1 5 10 15

Asp Trp Val Lys Ser Gln Lys Ile Glu Gln Asn Ser Glu Ala Leu Asn
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Lys Thr Ala Thr Leu Thr Cys Asn Tyr Thr Asn Tyr
35 40 45

Ser Pro Ala Tyr Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Arg Gly Pro
50 55 60

Val Phe Leu Leu Leu Ile Arg Glu Asn Glu Lys Glu Lys Arg Lys Glu
65 70 75 80

Arg Leu Lys Val Thr Phe Asp Thr Thr Leu Lys Gln Ser Leu Phe His
85 90 95

Ile Thr Ala Ser Gln Pro Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu
100 105 110

Asp Ile Tyr Pro His Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Lys Pro
130

<210> 94

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Ala Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Asp Pro Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 95

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 95

Met Glu Ser Phe Leu Gly Gly Val Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Val
1 5 10 15

Asp Trp Val Lys Ser Gln Lys Ile Glu Gln Asn Ser Glu Ala Leu Asn
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Lys Thr Ala Thr Leu Thr Cys Asn Tyr Thr Asn Tyr
35 40 45

Ser Pro Ala Tyr Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Arg Gly Pro
50 55 60

Val Phe Leu Leu Leu Ile Arg Glu Asn Glu Lys Glu Lys Arg Lys Glu
65 70 75 80

Arg Leu Lys Val Thr Phe Asp Thr Thr Leu Lys Gln Ser Leu Phe His
85 90 95

Ile Thr Ala Ser Gln Pro Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu
100 105 110

Asp Ile Tyr Pro His Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr

115 120 125

Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
165 170 175
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 96
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96
Met Ala Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30
Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Asp Pro Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Ser Ser Val Ser Val Tyr

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val

1 5

<210> 99

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Cys Ala Val Ser Asp Leu Val Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Asn His Asn Ser

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Ser Ala Ser Glu Gly Thr

1 5

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Cys Ala Ser Ile Gly Gly Phe Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 103

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu His Ile Leu Pro

130

<210> 104

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80
Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Ile Gly Gly Phe Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val

<210> 105

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Met Ala Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp

145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser

180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp

195 200 205

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

210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 106

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Met His Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

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

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln

210 215 220

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

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 107
Thr Ser Gly Phe Asn Gly
1 5

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
Asn Val Leu Asp Gly Leu
1 5

<210> 109
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 109
Cys Ala Val Tyr Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe
1 5 10

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 111

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Cys Ala Ser Asn Leu Gly Gly Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 113

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65 70 75 80
Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95
Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Tyr Thr Gly Gly Phe
100 105 110
Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe Val Lys Ala
115 120 125

<210> 114
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30
Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

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

115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 115

<211> 263

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65 70 75 80

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Tyr Thr Gly Gly Phe
100 105 110

Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe Val Lys Ala Asn Ile
115 120 125

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
130 135 140

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
145 150 155 160

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
165 170 175

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
180 185 190

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
195 200 205

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
210 215 220
Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile

225 230 235 240
Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
245 250 255
Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260

<210> 116
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile

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

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

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Cys Ala Phe Tyr Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Ser Gly His Val Ser

1 5

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Phe Gln Asn Glu Ala Gln

1 5

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Cys Ala Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 123

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65 70 75 80

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Phe Tyr Tyr Gly Gly Ser
100 105 110

Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
115 120 125

<210> 124

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Phe Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 125
<211> 265
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 125

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Phe Tyr Tyr Gly Gly Ser

100 105 110

Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
115 120 125

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
130 135 140
Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

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

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

<210> 126
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 126
Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr

1 5 10 15
Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala
20 25 30
Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Phe Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu

85 90 95

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 127

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 128

<211> 6

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 129

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

1 5 10

<210> 130

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 131

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

<210> 132
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 132
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 133
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 133
Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15
Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
20 25 30

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

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Tyr Pro Gly Gly Ser
100 105 110
Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
115 120 125

<210> 134
<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Leu Gly Thr Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 135

<211> 265

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60
Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80
Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95
Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Tyr Pro Gly Gly Ser
100 105 110
Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
115 120 125
Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

130 135 140
Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
145 150 155 160
Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
165 170 175
Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
180 185 190
Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

195 200 205
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210 215 220
Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
225 230 235 240
Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
245 250 255
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 136
<211> 307
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 137

<211>

6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 138

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Cys Ala Val Ser Trp Tyr Ser Thr Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Trp Ser His Ser Tyr

1 5

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Ser Ala Ala Ala Asp Ile

1 5

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Cys Ala Ser Ser Gly Ser Arg Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 143

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

<210> 144
<211> 131
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 144

Met His Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Leu Cys Leu Leu Trp Ala

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

65 70 75 80
Asp Gly Tyr Val Val Ser Arg Ser Lys Thr Glu Asn Phe Pro Leu Thr
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Thr Arg Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125
Thr Val Leu
130

<210> 145

<211>

267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Ser Trp Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Met Leu Leu Val

115 120 125

Ser Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

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

245 250 255
Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 146
<211> 304
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 146
Met His Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Leu Cys Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15
Gly His Arg Asp Ala Gly Ile Thr Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Thr
20 25 30
Glu Thr Gly Arg Gln Val Thr Leu Met Cys His Gln Thr Trp Ser His

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

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

145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285

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

290 295 300

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Ser Val Phe Ser Ser

1 5

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Val Val Thr Gly Gly Glu Val

1 5

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Cys Ala Gly Glu Phe Ala Gly Asn Gln Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Gly His Arg Ala

1 5

<210> 151

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu

1 5

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Cys Ala Ser Ser Gln Val Gly Leu Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 153

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Ala Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp

1 5 10 15

Val Ser Thr Gln Leu Leu Glu Gln Ser Pro Gln Phe Leu Ser Ile Gln

20 25 30

Glu Gly Glu Asn Leu Thr Val Tyr Cys Asn Ser Ser Ser Val Phe Ser

35 40 45

Ser Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Glu Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu

50 55 60

Val Thr Val Val Thr Gly Gly Glu Val Lys Lys Leu Lys Arg Leu Thr

65 70 75 80

Phe Gln Phe Gly Asp Ala Arg Lys Asp Ser Ser Leu His Ile Thr Ala

85 90 95

Ala Gln Pro Gly Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Ala Gly Glu Phe Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 154

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Met His Cys Arg Leu Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met

20 25 30

Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Met Gly His

35 40 45

Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu

50 55 60

Met Phe Val Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu Ser Ile Asn Glu Ser Val Pro

65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
85 90 95
Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Gln Val Gly Leu Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 155
<211> 265
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 155
Met Ala Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp
1 5 10 15
Val Ser Thr Gln Leu Leu Glu Gln Ser Pro Gln Phe Leu Ser Ile Gln
20 25 30
Glu Gly Glu Asn Leu Thr Val Tyr Cys Asn Ser Ser Ser Val Phe Ser
35 40 45
Ser Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Glu Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu

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

115 120 125
Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
130 135 140
Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

145 150 155 160

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

195 200 205

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr

210 215 220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 156

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Met His Cys Arg Leu Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met

20 25 30

Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Met Gly His

35 40 45

Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu

50 55 60

Met Phe Val Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu Ser Ile Asn Glu Ser Val Pro

65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His

85 90 95

Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Gln Val Gly Leu Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Val Ser Gly Asn Pro Tyr

1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val

1 5

<210> 159

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Cys Ala Val Arg Asp Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 160

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 162

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Gln Gly Gln Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 163

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys

85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro

130 135

<210> 164

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Gly Gln Gly Gln Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Leu Val Leu
130

<210> 165

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

50 55 60

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

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

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

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 166
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 166
Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Leu Gly Gln Gly Gln Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Ser Ser Val Ser Val Tyr

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val

1 5

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Cys Ala Val Arg Gly Ser Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe

1 5 10

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 171

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 172

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Cys Ala Ser Lys Gly Asp Gln Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 173

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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

1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Val Leu Ala

130

<210> 174

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Met His Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val

130

<210> 175

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

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

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
85 90 95

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Gly Ser Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270
<210> 176
<211> 304
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400
> 176
Met His Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30
Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45
Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Lys Gly Asp Gln Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285

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

290 295 300

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 178

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Cys Ala Val Arg Asp Leu Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 182

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Cys Ala Ser Ser Leu Thr Phe Gly Thr Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 183

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
20 25 30

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

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Asp Leu Gln Thr
100 105 110
Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile
115 120 125
Pro

<210> 184
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 184
Met His Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

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

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Thr Phe Gly Thr Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Val

130

<210> 185

<211> 266

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Asp Leu Gln Thr

100 105 110

Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile

115 120 125

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro

130 135 140

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

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

<210> 186

<211> 305

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

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

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Thr Phe Gly Thr Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 187

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Val Thr Asn Phe Arg Ser

1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Leu Thr Ser Ser Gly Ile Glu

1 5

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Cys Ala Gly Gln Asn Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 190

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Ser Asn His Leu Tyr

1 5

<210> 191

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile

1 5

<210> 192

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Cys Ala Ser Arg Asp Pro Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 193

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

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

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

Ile Thr Ala Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Leu Cys Ala Gly
100 105 110
Gln Asn Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125
Lys Leu Ser Val Lys Pro
130

<210> 194

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Met His Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Arg Asp Pro Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Thr
130

<210> 195

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Met Ala Lys Cys Pro Gln Ala Leu Leu Ala Ile Phe Trp Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Ser Ser Glu Asp Lys Val Val Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Val Val His Glu Gly Asp Thr Val Thr Leu Asn Cys Ser Tyr Glu Val
35 40 45

Thr Asn Phe Arg Ser Leu Leu Trp Tyr Lys Gln Glu Lys Lys Ala Pro
50 55 60

Thr Phe Leu Phe Met Leu Thr Ser Ser Gly Ile Glu Lys Lys Ser Gly

65 70 75 80

Arg Leu Ser Ser Ile Leu Asp Lys Lys Glu Leu Ser Ser Ile Leu Asn

85 90 95

Ile Thr Ala Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Leu Cys Ala Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 196

<211> 304

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

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

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

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

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

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

245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285

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

290 295 300

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 198

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 199

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

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

1 5 10 15

<210> 200

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Ser Gly His Val Ser

1 5

<210> 201

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Phe Asn Tyr Glu Ala Gln

1 5

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Cys Ala Ser Ser His Arg Glu Pro His Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 203

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110
Asn Pro Pro Val Lys Thr Ser Tyr Asp Lys Val Ile Phe Gly Pro Gly
115 120 125
Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro
130 135

<210> 204
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 204
Met His Thr Ser Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15
Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Thr
20 25 30
Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Val Ser Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60
Leu Thr Tyr Phe Asn Tyr Glu Ala Gln Gln Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80
Asn Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Ile Ser Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Gln Arg Thr Glu Gln Arg Asp Ser Ala Met Tyr Arg Cys Ala
100 105 110
Ser Ser His Arg Glu Pro His Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125
Ser Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 205
<211> 272
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Asn Pro Pro Val Lys Thr Ser Tyr Asp Lys Val Ile Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 206

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Met His Thr Ser Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr

1 5 10 15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Thr

20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Val Ser Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe

50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Asn Tyr Glu Ala Gln Gln Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

Asn Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Ile Ser Thr Leu

85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Glu Gln Arg Asp Ser Ala Met Tyr Arg Cys Ala

100 105 110

Ser Ser His Arg Glu Pro His Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

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

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300
Lys Asn Ser
305

<210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208
Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 209

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Cys Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10 15

<210> 210

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Ser Gly Asp Leu Ser

1 5

<210> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu

1 5

<210> 212

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Cys Ala Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 213

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

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

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Ser Val Ile Ala

130 135

<210> 214

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr

20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp

35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe

50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu

65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 215

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

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

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205
Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220
Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240
Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270
Ser

<210> 216
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216
Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30
Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60
Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu

65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Cys Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10 15

<210> 220

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Ser Gly Asp Leu Ser

1 5

<210> 221

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu

1 5

<210> 222

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Cys Ala Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 223

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

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

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Ser Val Ile Ala

130 135

<210> 224

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe

50 55 60

Leu Ile His Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 225

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Met Ala Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

Ser

<210> 226

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile His Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 227

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Cys Ala Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 230

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 232

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Cys Ser Gly Gly Leu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Phe Ile

1 5 10

<210> 233

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

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

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

35 40 45

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

100 105 110
Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Thr Val Lys Pro
130

<210> 234
<211> 140
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 234
Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

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

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

115 120 125

Gln Phe Ile Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

130 135 140

<210> 235

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

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

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 236

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Gly Gly Leu Glu Glu Ala Ala Arg

115 120 125

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

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

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

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
305 310
<210> 237
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 237
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
1 5
<210> 238

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 239

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Cys Ala Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 242

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Cys Ser Gly Gly Leu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Phe Ile

1 5 10

<210> 243

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

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

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80
Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95
Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Lys Pro
130

<210> 244

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15
Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
20 25 30

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met
35 40 45

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

Leu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Phe Ile Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Leu
130
<210> 245
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245
Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30
Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

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

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Met Thr Ser Pro Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 246

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly

1 5 10 15

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

20 25 30

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

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

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

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

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu

275 280 285

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

290 295 300

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr

1 5

<210> 248

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Gly Leu Lys Asn Asn

1 5

<210>

249

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Cys Ile Val Pro Asn Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 250

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 251

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Cys Ala Ser Ser Phe Gly Thr Gly Ser Ile Gln Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 253

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Met Ala Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile

1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile

50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile

65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr

85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Pro Asn Asp Tyr Lys

100 105 110

Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg Ala

115 120 125

<210> 254

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Met His Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Phe Gly Thr Gly Ser Ile Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu
130

<210> 255

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Met Ala Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

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

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

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

210 215 220
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val
225 230 235 240
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
245 250 255
Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260
<210> 256
<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Met His Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240
Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val

260 265 270
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300
Lys Asn Ser
305

<210> 257
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 257
Ala Thr Gly Tyr Pro Ser
1 5

<210> 258
<211> 7
<212
> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 258
Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys
1 5

<210> 259
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 259
Cys Ala Leu Asn Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr
1 5 10 15

Phe

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Ser Gly His Thr Ser

1 5

<210> 261

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Tyr Asp Glu Gly Glu Glu

1 5

<210> 262

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Cys Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Thr Ser Gly Gly Ala Asn Thr Gly

1 5 10 15

Glu Leu Phe Phe

20

<210> 263

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Asn

100 105 110

Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Ile Leu Thr Val His Pro

130 135

<210> 264

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Met His Pro Arg Leu Leu Phe Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Ala Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

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

50 55 60

Leu Leu Trp Tyr Asp Glu Gly Glu Glu Arg Asn Arg Gly Asn Phe Pro

65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ala Thr Ser Gly Gly Ala Asn Thr Gly Glu Leu Phe

115 120 125

Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu

130 135

<210> 265

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Asn

100 105 110

Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 266

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Met His Pro Arg Leu Leu Phe Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Ala Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

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

50 55 60

Leu Leu Trp Tyr Asp Glu Gly Glu Glu Arg Asn Arg Gly Asn Phe Pro

65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ala Thr Ser Gly Gly Ala Asn Thr Gly Glu Leu Phe

115 120 125

Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro

165 170 175

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser

180 185 190

Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr

195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro

210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr

260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly

275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala

290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Asp Ser Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met

1 5

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 269

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

1 5 10 15

Phe

<210> 270

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 272

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Cys Ser Ala Arg Asp Leu Gln Arg Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 273

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

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

1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser

35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu

50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln

65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg

85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro

130 135

<210> 274

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30

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

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu
100 105 110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Asp Leu Gln Arg Ser Tyr
115 120 125
Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr
130 135 140

<210> 275

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

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

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

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln

65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg

85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

Ser

<210> 276

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

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

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

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

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

225 230 235 240

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln
245 250 255

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser
260 265 270

Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
275 280 285

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
290 295 300

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
305 310

<210> 277

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Asp Ser Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 278

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met
1 5

<210> 279

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Cys Ala Glu Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr
1 5 10 15

Phe

<210> 280

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 282

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Cys Ser Ala Arg Asp Leu Gln Arg Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 283

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

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

1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser

35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80
Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95
Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110
Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro
130 135

<210> 284
<211> 131
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 284
Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15
Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
20 25 30
Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met
35 40 45

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

Asp Leu Gln Arg Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Thr Val Thr

130

<210> 285

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

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

1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser

35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu

50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln

65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg

85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

Ser

<210> 286

<211> 304

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Met His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly

1 5 10 15

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

20 25 30

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

35 40 45

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

50 55 60

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp

65 70 75 80

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

85 90 95

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg

100 105 110

Asp Leu Gln Arg Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125
Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140

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

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

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300
<210> 287
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 287
Asn Ser Ala Ser Asp Tyr
1 5
<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys

1 5

<210> 289

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

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

1 5 10 15

<210> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Ser Gly His Lys Ser

1 5

<210> 291

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu

1 5

<210> 292

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

292

Cys Ala Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ser Gly Ala Tyr Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 293

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85 90 95

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

100 105 110

Pro Val Gly Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly

115 120 125

Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro

130 135

<210> 294

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Met His Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys

20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe

50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Ala Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Gly Gly Arg Thr Ser Gly Ala Tyr Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 295

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85 90 95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110
Pro Val Gly Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly
115 120 125
Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140
Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
145 150 155 160
Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
165 170 175
Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
180 185 190
Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205
Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
210 215 220
Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn
225 230 235 240
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 296
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 296
Met His Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Pro Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30
Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

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

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

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

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

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 297
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 297
Val Ser Gly Leu Arg Gly
1 5

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 298
Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu
1 5

<210> 299
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 299
Cys Ala Val Thr Ala His Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 300
<211> 5

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 300
Ser Gly His Asp Thr
1 5

<210> 301

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Cys Ala Ser Ser Arg Arg Gly Gly Ala Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 303

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Met Ala Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu

20 25 30

Arg Leu Gln Glu Gly Glu Ser Ser Ser Leu Asn Cys Ser Tyr Thr Val

35 40 45

Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys

65 70 75 80

Glu Arg Leu Lys Ala Thr Leu Thr Lys Lys Glu Ser Phe Leu His Ile

85 90 95

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

100 105 110

Ala His Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe Gly Arg Gly Thr

115 120 125

Gln Leu Thr Val Trp Pro

130

<210> 304

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Met His Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys

20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His

35 40 45

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

50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Arg Arg Gly Gly Ala Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu

130

<210> 305

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Met Ala Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu

20 25 30

Arg Leu Gln Glu Gly Glu Ser Ser Ser Leu Asn Cys Ser Tyr Thr Val

35 40 45

Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys

65 70 75 80

Glu Arg Leu Lys Ala Thr Leu Thr Lys Lys Glu Ser Phe Leu His Ile

85 90 95

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

100 105 110

Ala His Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe Gly Arg Gly Thr

115 120 125

Gln Leu Thr Val Trp Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 306

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Met His Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His
35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Arg Arg Gly Gly Ala Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

195 200 205

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

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285
Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
290 295 300
Asn Ser
305

<210> 307
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 307
Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
1 5

<210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 308
Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu

1 5

<210> 309
<211> 13
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Cys Ala Ser Val Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 310

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 311

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Phe Gln Gly Asn Ser Ala

1 5

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Cys Ala Ser Thr Trp Asp Arg Gly Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 313

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys

50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys

65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

His Leu Ile Ile Gln Pro

130

<210> 314

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Ser Thr Trp Asp Arg Gly Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 315
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 315

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

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

65 70 75 80
Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95
Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110
Ala Ser Val Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125
His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140
Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160
Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 316

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

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

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

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

Lys Asn Ser
305

<210> 317
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Asn Ser Met Phe Asp Tyr

1 5

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Ile Ser Ser Ile Lys Asp Lys

1 5

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Cys Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 320

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 320

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 321

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 322

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Cys Ala Ser Ser His Leu Ala Gly Glu Phe Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10 15

<210> 323

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro

1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
35 40 45

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro
130 135

<210> 324

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

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

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

115 120 125
Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
130 135
<210> 325
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 325
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15
Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30
Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn

35 40 45
Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60
Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

Ser

<210> 326

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser His Leu Ala Gly Glu Phe Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
130 135 140

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
225 230 235 240

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

245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys

290 295 300

Arg Lys Asn Ser

305

<210> 327

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Thr Ser Gly Phe Tyr Gly

1 5

<210> 328

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Asn Ala Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 329

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Cys Ala Phe Ala Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe

1 5 10

<210> 330

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Ser Gly Asp Leu Ser

1 5

<210> 331

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu

1 5

<210> 332

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

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

1 5 10 15

<210> 333

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Met Ala Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Ala Gly Gln Ser Leu Glu Gln Pro Ser Glu Val Thr Ala Val Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Tyr Gly

35 40 45

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln His Asp Gly Gly Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Ala Leu Asp Gly Leu Glu Glu Thr Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Phe Ala Tyr Gly Gln Asn

100 105 110

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

115 120 125

<210> 334

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr

20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp

35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe

50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu

65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Trp Leu Thr Val Val

130

<210> 335

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Met Ala Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15
Ala Gly Gln Ser Leu Glu Gln Pro Ser Glu Val Thr Ala Val Glu Gly

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

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

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

210 215 220
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val

225 230 235 240

Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr

245 250 255

Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260

<210> 336

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr

20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp

35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe

50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu

65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Trp Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asn Ser

305

<210> 337

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Thr Ser Ile Asn Asn

1 5

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 338

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1 5

<210> 339

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Cys Ala Thr Asp Ala Trp Asn Asn Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 340

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

Met Asn His Asn Ser

1 5

<210> 341

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Ser Ala Ser Glu Gly Thr

1 5

<210> 342

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

Cys Ala Ser Ser Glu Ser Gln Gly Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 343

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp

100 105 110

Ala Trp Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val

115 120 125

Lys Pro

130

<210> 344

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Met His Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His

35 40 45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Glu Ser Gln Gly Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Val

130

<210> 345

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp

100 105 110

Ala Trp Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val

115 120 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

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

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

<210> 346
<211> 305

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 346
Met His Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15
Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30
Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45
Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

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

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Glu Ser Gln Gly Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 347

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Val Ser Pro Phe Ser Asn

1 5

<210> 348

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr

1 5

<210> 349

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Cys Val Val Ser Ser Tyr Lys Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 350

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 351

<211

> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Phe Gln Gly Asn Ser Ala

1 5

<210> 352

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Cys Ala Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro Leu His Phe
1 5 10 15

<210> 353

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe
1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu
20 25 30

Ile Ile Leu Glu Gly Lys Asn Cys Thr Leu Gln Cys Asn Tyr Thr Val
35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly
50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu
85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val
100 105 110

Val Ser Ser Tyr Lys Ile Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu His Val
115 120 125

Phe Pro
130

<210> 354

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Tyr His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Ser Asn Lys Val Thr

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Arg Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr

130

<210> 355

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe

1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly

50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn

65 70 75 80

Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu

85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp

165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 356

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Tyr His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Ser Asn Lys Val Thr
20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Arg Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Thr Gly Glu Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 357

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

Val Ser Pro Phe Ser Asn

1 5

<210> 358

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr

1 5

<210> 359

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Ile Cys Val Val Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 360

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 361

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Phe Gln Gly Asn Ser Ala

1 5

<210> 362

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Cys Ala Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro Leu His Phe

1 5 10 15

<210> 363

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe

1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly

50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn
65 70 75 80
Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu
85 90 95
His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val
100 105 110
Val Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val
115 120 125

Phe Pro
130

<210> 364
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 364

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

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

115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Thr

130

<210> 365

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe
1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu
20 25 30

Ile Ile Leu Glu Gly Lys Asn Cys Thr Leu Gln Cys Asn Tyr Thr Val
35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly
50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu
85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val
100 105 110

Val Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val
115 120 125

Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 366

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Tyr His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Ser Asn Lys Val Thr

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Arg Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 367

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Ser Ser Val Ser Val Tyr

1 5

<210> 368

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val

1 5

<210> 369

<211>

14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Cys Ala Val Ser Lys Gly Thr Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe

1 5 10

<210> 370

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 371

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Ser Gln Ile Val Asn Asp

1 5

<210> 372

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Cys Ala Ser Glu Ala Phe Phe

1 5

<210> 373

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

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

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
85 90 95

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Ser Lys Gly Thr Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Ile Asn Pro

130

<210> 374

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 374

Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His

35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val

115 120 125

<210> 375

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

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

1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Gly Thr Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190
Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205
Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

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

<210> 376
<211> 298
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 376

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

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

195 200 205

His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

245 250 255

Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile

260 265 270

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val

275 280 285

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295

<210> 377

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr

1 5

<210> 378

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

Gly Leu Thr Ser Asn

1 5

<210> 379

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Cys Ile Leu Ala Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Leu Gly His Asp Thr

1 5

<210> 381

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Tyr Asn Asn Lys Glu Leu

1 5

<210> 382

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Cys Ala Ser Arg Thr Ile Gly Tyr Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 383

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Met Ala Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Ala Ser Gly Ala Gly
100 105 110

Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro
115 120 125

<210> 384

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Met His Cys Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
1 5 10 15

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

Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
85 90 95

Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Arg Thr Ile Gly Tyr Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val
130

<210> 385

<211> 265

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Met Ala Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80
Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

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

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
165 170 175
Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
180 185 190
Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
195 200 205
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210 215 220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
225 230 235 240
Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
245 250 255
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 386
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 386
Met His Cys Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300
Ser
305

<210> 387
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 387
Val Gly Ile Ser Ala
1 5

<210> 388
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 388
Leu Ser Ser Gly Lys
1 5

<

210> 389
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 389
Cys Ala Ala Leu Ser Tyr Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 391

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Phe Gln Gly Thr Gly Ala

1 5

<210> 392

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Cys Ala Ser Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 393

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Met Ala Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn

20 25 30

Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser

35 40 45

Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly

50 55 60

Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro

130

<210> 394

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Tyr Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala Ala Asp Asp Ser Gly Leu Pro

65 70 75 80

Asn Asp Arg Phe Phe Ala Val Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu

85 90 95

Lys Ile Gln Arg Thr Glu Arg Gly Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu

130

<210> 395

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 395

Met Ala Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn

20 25 30

Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
35 40 45

Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
50 55 60

Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Ala Leu
100 105 110

Ser Tyr Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln
115 120 125

Val Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 396
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 396

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

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

65 70 75 80
Asn Asp Arg Phe Phe Ala Val Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Gln Arg Thr Glu Arg Gly Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140
Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 397

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

Ala Thr Gly Tyr Pro Ser

1 5

<210> 398

<211> 7

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys

1 5

<210> 399

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

Cys Ala Leu Ser His Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 400

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 401

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 402

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 403

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30

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

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110
His Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Gln Val Lys Pro
130

<210> 404
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 404
Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

<210> 405
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405
Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110
His Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 406

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

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

165 170 175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220
Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

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

290 295 300
Lys Asn Ser
305
<210> 407

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Ala Thr Gly Tyr Pro Ser

1 5

<210> 408

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys

1 5

<210> 409

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Cys Ala Leu Ser Gln Thr Gly Ser Ser Lys Thr Gly Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 410

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 411

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 412

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe
1 5 10 15

<210> 413

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110
Gln Thr Gly Ser Ser Lys Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro
130

<210> 414

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Ser Ile Leu
130

<210> 415

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45

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

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

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175
Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190
Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205
Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

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

<210> 416
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 417

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Ala Thr Gly Tyr Pro Ser

1 5

<210> 418

<211> 7

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys

1 5

<210> 419

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

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

1 5 10 15

<210> 420

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 421

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 422

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 423

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110

Gln Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro
130

<210> 424

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Ser Ile Leu
130

<210> 425

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110

Gln Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

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

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 426
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 426

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

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

100 105 110
Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140
Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 427

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Ala Thr Gly Tyr Pro Ser

1 5

<210> 428

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys

1 5

<210> 429

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Cys Ala Leu Ser Thr Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 430

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 431

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 432

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 433

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110
Thr Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Thr Leu Gln Val Lys Pro
130

<210> 434

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

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

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

Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Ser Ile Leu
130

<210> 435
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 435
Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30

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

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110
Thr Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Thr Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 436

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 436

Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Thr Gly Gly Gly Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser

305

<210> 437

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 437

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 438

<211> 6

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 439

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

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

1 5 10

<210> 440

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 441

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 442
Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 443
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 443
Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15
Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

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

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110
Thr Leu Cys Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Ala Val His Pro
130

<210> 444

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His

35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr

85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr

115 120 125

Val Thr

130

<210> 445

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45
Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60
Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80
Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95
Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110
Thr Leu Cys Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160
Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190
Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp

195 200 205
Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270
<210> 446

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Val
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240

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

<210> 447
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 447
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5
<210> 448
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 448
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5
<210> 449
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 449
Cys Ala Val Thr Leu Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe
1 5 10
<210> 450
<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 451

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

Ser Gln Ile Val Asn Asp

1 5

<210> 452

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 453

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

<210> 454
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 454

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

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Val
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95
Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Thr

130

<210> 455

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser

180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270
<210> 456
<211> 303
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 456
Met His Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15
Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

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

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

145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220

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

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 457
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 457
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 458
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 458
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 459

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

Cys Ala Val Asn Asp Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 460

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 461

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 461

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 462

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Cys Ser Ala Ala Gly Gln Ala Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 463

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

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

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80
Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95
Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110
Asn Asp Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Met
115 120 125

Val Lys Pro
130

<210> 464
<211> 140
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 464
Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
35 40 45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ala Gly Gln Ala Asn Thr Glu

115 120 125

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val

130 135 140

<210> 465

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Met His Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val

100 105 110

Asn Asp Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Met

115 120 125

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

165 170 175
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 466
<211> 313
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 466
Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

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

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ala Gly Gln Ala Asn Thr Glu

115 120 125

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

210 215 220

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

225 230 235 240

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

245 250 255

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

260 265 270

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu

275 280 285

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

290 295 300

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 467

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

Asp Ser Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 468

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu

1 5

<210> 469

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Cys Ala Ala Ser Lys Ser Ala Ile Met Val Val Leu Gln Thr Ser Ser

1 5 10 15

Ser Leu

<210> 470

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 471

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Ser Met Asn Val Glu Val

1 5

<210> 472

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 473

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Met Ala Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val

20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala

35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Gly Pro Gln

50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg

65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ala Ile Met Val Val Leu Gln Thr Ser Ser Ser Leu Glu Leu

115 120 125

Ala Leu Cys Leu Leu Ser Ser Gln Val

130 135

<210> 474

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Met His Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr

20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 475

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Met Ala Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val

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

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
                85                  90                  95
Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser
            100                 105                 110
Lys Ser Ala Ile Met Val Val Leu Gln Thr Ser Ser Ser Leu Glu Leu
        115                 120                 125
Ala Leu Cys Leu Leu Ser Ser Gln Val Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro
    130                 135                 140

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

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

Ser Ser

<210> 476

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Met His Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30
Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45
Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60
Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 477

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 478

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 479

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Cys Ala Trp Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 480

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 481

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Ser Val Gly Glu Gly Thr

1 5

<210> 482

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Cys Ala Ser Ser Tyr Ser Gln Ala Trp Gly Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 483

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

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

<210> 484
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 484

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80
Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Tyr Ser Gln Ala Trp Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Ser Ile Leu

130

<210> 485

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Trp

100 105 110

Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu

115 120 125

Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp

145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe

165 170 175

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

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 486
<211> 306
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 486

Met His Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15
Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu

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

85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Tyr Ser Gln Ala Trp Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Asn Ser

305

<210> 487

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala

1 5

<210> 488

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu

1 5

<210> 489

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Cys Ala Leu Ile Thr Gly Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 490

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 491

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Ser Val Gly Glu Gly Thr

1 5

<210> 492

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Cys Ala Ser Arg Leu Gln Gly Trp Asn Ser Pro Leu His Phe

1 5 10

<210> 493

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Ile Thr Gly Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Lys Val Glu Leu
130

<210> 494

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

Met His Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu

20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His

35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Gln Gly Trp Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Thr

130

<210> 495

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys

50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys

65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ile Thr Gly Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr

115 120 125

Gln Leu Lys Val Glu Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 496

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

Met His Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80
Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Arg Leu Gln Gly Trp Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 497

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn

1 5 10 15

<210> 498

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg

1 5 10 15

<210> 499

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg

1 5 10 15

<210> 500

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro

1 5 10 15

<210> 501

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 501

Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile

1 5 10 15

<210> 502

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu

1 5 10 15

<210> 503

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Asn Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr

1 5 10 15

<210> 504

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

Ser Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile

1 5 10 15

<210> 505

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Ser Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile

1 5 10 15

<210> 506

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

Cys Met Gly Ser Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr

1 5 10 15

<210> 507

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

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

1 5 10 15

<210> 508

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro

1 5 10 15

<210> 509

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro

1 5 10 15

<210> 510

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu

1 5 10 15

<210> 511

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val

1 5 10 15

<210> 512

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly

1 5 10 15

<210> 513

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser

1 5 10 15

<210> 514

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp

1 5 10 15

<210> 515

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys

1 5 10 15

<210> 516

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 516

Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr

1 5 10 15

<210> 517

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 517

Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr

1 5 10 15

<210> 518

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 518

Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile

1 5 10 15

<210> 519

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro

1 5 10 15

<210> 520

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His

1 5 10 15

<210> 521

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 521

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His

1 5 10 15

<210> 522

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 522

Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu

1 5 10 15

<210> 523

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg

1 5 10 15

<210> 524

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 524

His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys

1 5 10 15

<210> 525

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser

1 5 10 15

<210> 526

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

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

1 5 10 15

<210> 527

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

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

1 5 10 15

<210> 528

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

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

1 5 10 15

<210> 529

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly

1 5 10 15

<210> 530

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys

1 5

<210> 531

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His

1 5 10

<210> 532

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys

1 5

<210> 533

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu

1 5 10

<210> 534

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu

1 5 10

<210> 535

<211> 341

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp

35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro

50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro

65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro

115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln

130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met

145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys

165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln

180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp

195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr

245 250 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val

260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys

305 310 315 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Asp Gln Thr Ser Phe

325 330 335

Gln Lys Glu Asn Cys

340

<210> 536

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 536

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln

1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30
Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45

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

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

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

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
245 250 255
Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val

260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys

305 310 315 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Met Leu Leu Asp Leu

325 330 335

Arg Trp Cys Tyr Phe Leu Ile Asn Ser Ser

340 345

<210> 537

<211> 354

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537

Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro

35 40 45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr

50 55 60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala

65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys

85 90 95

Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro

100 105 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln

115 120 125

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
130 135 140

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

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

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

Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp
340 345 350
Ser Asp

<210> 538

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr
1 5 10 15

Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro
20 25 30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr
50 55 60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala
65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys
85 90 95

Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro
100 105 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln
115 120 125

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
130 135 140

Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val Glu Gly
145 150 155 160

Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser
165 170 175

Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr
180 185 190

Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn
195 200 205

Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Phe Thr Leu Gln Asp Gln Thr Ser Phe Gln Lys Glu Asn Cys

290 295 300

<210> 539

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro

35 40 45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr

50 55 60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala

65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys

85 90 95

Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro

100 105 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln

115 120 125

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

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

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

Asn Ser Ser
305
<210> 540
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 540
Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15
Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys

20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu

35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg

50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe

65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp

85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly

100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala

130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys

145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu

165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp

180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu Arg Phe Glu Met

195 200 205

Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp Ala Gln Ala Gly

210 215 220

Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His Leu Lys Ser Lys

225 230 235 240

Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met Phe Lys Thr Glu

245 250 255

Gly Pro Asp Ser Asp

260

<210> 541

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys
20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu
35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg
50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe
65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp
85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly
100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser
115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala
130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys
145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu
165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp
180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Asp Gln Thr Ser Phe Gln Lys Glu Asn
195 200 205

Cys

<210> 542

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys
20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu
35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg
50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe
65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp
85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly
100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser
115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala
130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys
145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu
165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp
180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Met Leu Leu Asp Leu Arg Trp Cys Tyr

195 200 205

Phe Leu Ile Asn Ser Ser
210

<210> 543
<211> 598
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 543

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

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

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

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

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

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

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

420 425 430

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

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

Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val
565 570 575
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
580 585 590
Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 544
<211> 604
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 544
Met Ala Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

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

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

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

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

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
515 520 525

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

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600
<210> 545
<211> 598
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 545
Met Ala Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu
1 5 10 15
Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln
20 25 30
Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met

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

100 105 110

Ala Ser Ser Tyr Arg Glu Ser His Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala Ile

355 360 365

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

370 375 380

Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr Asn

385 390 395 400

Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu Ser

405 410 415

Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met Lys

420 425 430

Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Lys Trp Thr Gly Gly Phe Lys

435 440 445

Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe Val Lys Ala Asn Ile Gln

450 455 460

Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp

465 470 475 480

Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro

485 490 495

Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

500 505 510

Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn

515 520 525

Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr

580 585 590

Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595

<210> 546

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 546

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ala Gly Gln Ala Asn Thr Glu

115 120 125

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

210 215 220

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

225 230 235 240

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

245 250 255

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

260 265 270

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu

275 280 285

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

290 295 300

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Pro Gly Pro Met His Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp

340 345 350

Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn

355 360 365

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

370 375 380

Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr

385 390 395 400

Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

405 410 415

Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr

420 425 430

Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr

435 440 445

Leu Cys Ala Val Asn Asp Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly

450 455 460

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

465 470 475 480

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

485 490 495

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

500 505 510

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

515 520 525

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

530 535 540

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

545 550 555 560

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

565 570 575

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

580 585 590

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600 605

<210> 547

<211> 602

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 547

Met Ala Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

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

275 280 285

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

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

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

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

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
530 535 540

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

<210> 548

<211> 607

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 548

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

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

115 120 125

Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Thr Arg

325 330 335

Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu Glu Ser Gly

340 345 350

Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser Val Gln Glu

355 360 365

Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Glu Asn Asn

370 375 380

Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln Met Ile Leu

385 390 395 400

Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr Glu Asn Arg

405 410 415

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

420 425 430

Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Phe Met

435 440 445

Gly Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr

450 455 460

Lys Leu Ser Val Ile Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

465 470 475 480

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

485 490 495

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

500 505 510

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

515 520 525

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

530 535 540

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

545 550 555 560

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

565 570 575

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

580 585 590

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600 605

<210> 549

<211> 602

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 549

Met Ala Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Asp Pro Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

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

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

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

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

450 455 460

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

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

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 550
<211> 607
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 550
Met Ala Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15
Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30
Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

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

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

165 170 175
Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190
Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205
Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220
Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

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

290 295 300

Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala Gly Pro Val Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile Gln Tyr

355 360 365

Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu Glu Arg Phe Ser

370 375 380

Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn Leu Ser Ser Leu

385 390 395 400

Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Val Gly Ser

405 410 415

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

420 425 430

Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe

435 440 445

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

450 455 460

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

465 470 475 480

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala

485 490 495

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val

500 505 510

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

515 520 525

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro

530 535 540

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp

545 550 555 560

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr

565 570 575

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu

580 585 590

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

595 600 605

<210> 551

<211> 607

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 551

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

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Glu Val Asp Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
275 280 285

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Phe Arg
290 295 300

Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala Gly Pro Val Asp
305 310 315 320

Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr Ala Thr Gly Gln
325 330 335

Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val Tyr
340 345 350

Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile His Tyr
355 360 365

Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu Glu Arg Phe Ser
370 375 380

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

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

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

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
580 585 590
Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605
<210> 552
<211> 611
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 552

Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

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

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

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

210 215 220
Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg

260 265 270

Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln

275 280 285

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Leu Leu Leu

290 295 300

Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu Ala Gly

305 310 315 320

Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys

325 330 335

Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln

340 345 350

Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile

405 410 415

Cys Ser Gly Gly Leu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Phe Ile Gly Pro Gly

420 425 430

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

435 440 445

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

450 455 460

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

465 470 475 480

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

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

595 600 605
Lys Asn Ser
610

<210> 553
<211> 601
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 553
Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30
Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

35 40 45
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80
Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95
Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala

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

165 170 175
Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190
Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205
Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220
Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

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

290 295 300
Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

305 310 315 320

Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

325 330 335

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

340 345 350

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

355 360 365

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

370 375 380

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

385 390 395 400

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Gly Gly Leu Glu Glu Ala Ala Arg

405 410 415

Gln Phe Ile Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg

420 425 430

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

435 440 445

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

500 505 510

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

515 520 525

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

530 535 540

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

545 550 555 560

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
565 570 575
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
580 585 590
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 554
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 554

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

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80
Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95
Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Pro Asn Asp Tyr Lys
100 105 110
Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg Ala Asn Ile Gln
115 120 125

Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp
130 135 140
Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
145 150 155 160

Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp
165 170 175
Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn
180 185 190

Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr
195 200 205
Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser
210 215 220
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val
225 230 235 240
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
245 250 255

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

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

Ile Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala
385 390 395 400
Ser Ser Phe Gly Thr Gly Ser Ile Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro

405 410 415

Gly Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro

420 425 430

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

435 440 445

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val

450 455 460

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys

465 470 475 480

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser

485 490 495

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His

500 505 510

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp

515 520 525

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

530 535 540

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly

545 550 555 560

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

565 570 575

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys

580 585 590

Arg Lys Asn Ser

595

<210> 555

<211> 610

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 555

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Asn

100 105 110

Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
275 280 285

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Pro Arg Leu
290 295 300

Leu Phe Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Thr Gly Pro Val Glu Ala
305 310 315 320

Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln
325 330 335

Ala Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His Thr Ser Val Tyr Trp
340 345 350

Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Leu Gly Leu Gln Phe Leu Leu Trp Tyr Asp
355 360 365

Glu Gly Glu Glu Arg Asn Arg Gly Asn Phe Pro Pro Arg Phe Ser Gly
370 375 380

Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Glu
385 390 395 400

Leu Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala
405 410 415

Thr Ser Gly Gly Ala Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
420 425 430

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
435 440 445

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
450 455 460

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
465 470 475 480

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp
485 490 495

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

500 505 510

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

515 520 525

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

530 535 540

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

545 550 555 560

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Asn Ser

610

<210> 556

<211> 614

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 556

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

1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser

35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu

50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln

65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg

85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

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

275 280 285

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Leu

290 295 300

Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu

305 310 315 320

Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val

325 330 335

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

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

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

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

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln
565 570 575
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys

580 585 590

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met

595 600 605

Val Lys Arg Lys Asn Ser

610

<210> 557

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 557

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

1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser

35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu

50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln

65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg

85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Ile Pro Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

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

275 280 285

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Leu

290 295 300

Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser

305 310 315 320

Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile

325 330 335

Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His

385 390 395 400

Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Asp Leu Gln Arg

405 410 415

Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
420 425 430
Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
435 440 445

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

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

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
580 585 590
Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 558
<211> 606
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 558
Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85 90 95

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

100 105 110

Pro Val Gly Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly

115 120 125

Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Pro Gly Leu

290 295 300

Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Pro Val Asp Ala

305 310 315 320

Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln

325 330 335

Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His Lys Ser Val Ser Trp

340 345 350

Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr

355 360 365

Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Ala

370 375 380

Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu

385 390 395 400

Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gly Gly Arg Thr

405 410 415

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

420 425 430

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu

435 440 445

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

450 455 460

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

465 470 475 480

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

485 490 495

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser

500 505 510

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
515 520 525
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys

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

595 600 605

<210> 559
<211> 604
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 559
Met Ala Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu
20 25 30
Arg Leu Gln Glu Gly Glu Ser Ser Ser Leu Asn Cys Ser Tyr Thr Val
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu
355 360 365

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

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

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

Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
565 570 575
Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
580 585 590
Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595 600

<210> 560

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 560

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys

50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys

65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg

260 265 270

Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln

275 280 285

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu

290 295 300

Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala Asp His Thr Gly Ala Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr

340 345 350

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

355 360 365

Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro Ser Asp Arg Phe Ser Ala

370 375 380

Glu Arg Thr Gly Gly Ser Val Ser Thr Leu Thr Ile Gln Arg Thr Gln

385 390 395 400

Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Thr Trp Asp Arg Gly

405 410 415

Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

420 425 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro

435 440 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

450 455 460

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe

515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

530 535 540

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

545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

<210> 561

<211> 602

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 561

Met Ala Lys Cys Pro Gln Ala Leu Leu Ala Ile Phe Trp Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Ser Ser Glu Asp Lys Val Val Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

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

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175
Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190
Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205
Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

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

275 280 285

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

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

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

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

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln
530 535 540

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

<210> 562

<211> 606

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 562

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

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

115 120 125

Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser

180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys

195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val

210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr Asp His Thr Gly Ala

305 310 315 320

Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Thr Lys Arg Gly Gln Asp

325 330 335

Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Tyr Trp

340 345 350

Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Thr Tyr Phe Asn

355 360 365

Tyr Glu Ala Gln Gln Asp Lys Ser Gly Leu Pro Asn Asp Arg Phe Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

Glu Gln Arg Asp Ser Ala Met Tyr Arg Cys Ala Ser Ser His Arg Glu

405 410 415

Pro His Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val

420 425 430

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu

435 440 445

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

450 455 460

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

465 470 475 480

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

485 490 495

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser

500 505 510

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln

515 520 525

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys

530 535 540

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys

545 550 555 560

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile

565 570 575

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val

580 585 590

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

595 600 605

<210> 563

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 563

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Thr Leu Cys Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

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

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

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

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

450 455 460

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

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

Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 564
<211> 600
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 564
Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15
Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30
Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

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

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

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

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
                245                 250                 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala
            260                 265                 270
Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
        275                 280                 285
Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Asn Gln Val Leu Cys
```

290 295 300

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

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

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

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

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser
545 550 555 560

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
565 570 575
Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met
580 585 590
Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 565
<211> 600
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 565

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

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

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

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

Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr
385 390 395 400

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

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

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

Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 566
<211> 608
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 566

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
35 40 45

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225 230 235 240

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

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

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

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

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
485 490 495

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
500 505 510

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
515 520 525

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
530 535 540

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
545 550 555 560

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
565 570 575

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
580 585 590

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 567

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 567

Met Ala Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Ala Gly Gln Ser Leu Glu Gln Pro Ser Glu Val Thr Ala Val Glu Gly
20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Tyr Gly
35 40 45

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln His Asp Gly Gly Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

Tyr Asn Ala Leu Asp Gly Leu Glu Glu Thr Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Phe Ala Tyr Gly Gln Asn

100 105 110

Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu Pro Asn Ile Gln

115 120 125

Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp

130 135 140

Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro

145 150 155 160

Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

165 170 175

Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn

180 185 190

Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr

245 250 255

Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr

260 265 270

Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly

275 280 285

Pro Met His Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly

290 295 300

Ala Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile

305 310 315 320

Thr Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly

325 330 335

Asp Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln

340 345 350

Phe Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile

355 360 365

Leu Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu

370 375 380

Asn Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Trp Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

420 425 430

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

435 440 445

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

450 455 460

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

465 470 475 480

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

485 490 495

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

500 505 510

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

515 520 525

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Lys Asn Ser

595

<210> 568

<211> 599

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 568

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp

100 105 110

Ala Trp Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val

115 120 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp

165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser

260 265 270

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

275 280 285

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Ile Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys

325 330 335

Ala Gln Asp Met Asn His Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro

340 345 350

Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr

355 360 365

Asp Lys Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys

370 375 380

Arg Glu Phe Ser Leu Arg Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser

385 390 395 400

Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Glu Ser Gln Gly Asn Thr Glu Ala Phe

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro

450 455 460

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser

465 470 475 480

Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr

485 490 495

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro

500 505 510

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu

515 520 525

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

530 535 540

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr

545 550 555 560

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly

565 570 575

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala

580 585 590

Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595

<210> 569

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 569

Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe

1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly

50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn

65 70 75 80

Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu

85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp

165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser

260 265 270

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

275 280 285

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala

290 295 300

Phe Cys Leu Leu Gly Ala Tyr His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser

305 310 315 320

Pro Ser Asn Lys Val Thr Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys

325 330 335

Asp Pro Ile Ser Gly His Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Arg Leu

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Val Ser Thr Leu Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser

385 390 395 400

Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Pro Ile Gln Gly Glu Asn Ser Pro

405 410 415

Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg

420 425 430

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

435 440 445

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
500 505 510
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

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

580 585 590
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 570
<211> 601
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 570
Met Ala Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe
1 5 10 15
Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu
20 25 30

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

85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val
100 105 110

Val Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val
115 120 125

Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser
260 265 270

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
275 280 285

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala
290 295 300

Phe Cys Leu Leu Gly Ala Tyr His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser
305 310 315 320

Pro Ser Asn Lys Val Thr Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys
325 330 335

Asp Pro Ile Ser Gly His Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Arg Leu
340 345 350

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

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

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

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
545 550 555 560
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
565 570 575
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

580 585 590

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595 600

<210> 571

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 571

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

1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Gly Thr Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp

145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser

180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp

195 200 205

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

210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala

260 265 270

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala

275 280 285

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Asn Gln Val Leu Cys

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr

325 330 335

Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Ile Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn

385 390 395 400

Pro Thr Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly

405 410 415

Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys

420 425 430

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

435 440 445

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

450 455 460

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

465 470 475 480

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser

485 490 495

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe

500 505 510

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro

515 520 525

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Lys Asn Ser

595

<210> 572

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 572

Met Ala Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr

85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Ala Ser Gly Ala Gly

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

130 135 140

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

145 150 155 160

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

195 200 205

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr

210 215 220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser

260 265 270

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

275 280 285

Asn Pro Gly Pro Met His Cys Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Leu Val Thr Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln

325 330 335

Asn Leu Gly His Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys

340 345 350

Phe Leu Lys Ile Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn

355 360 365

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

370 375 380

Leu Asn Leu His Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr

385 390 395 400

Phe Cys Ala Ser Arg Thr Ile Gly Tyr Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly

405 410 415

Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro

420 425 430

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

435 440 445

Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His

450 455 460

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

465 470 475 480

Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu

485 490 495

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn

500 505 510

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys
515 520 525
Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu

530 535 540
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln
545 550 555 560
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
565 570 575
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val
580 585 590
Lys Arg Lys Asn Ser
595

<210
> 573
<211> 602
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 573
Met Ala Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
35 40 45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly

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

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

115 120 125

Val Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg

260 265 270

Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp

275 280 285

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala

290 295 300

Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser

340 345 350

Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala

355 360 365

Ala Asp Asp Ser Gly Leu Pro Asn Asp Arg Phe Phe Ala Val Arg Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Glu

405 410 415

Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu

420 425 430

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

435 440 445

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

500 505 510

His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu

515 520 525

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

530 535 540

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

545 550 555 560

Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile

565 570 575

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val

580 585 590

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595 600

<210> 574

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 574

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser
100 105 110

His Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

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

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

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

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

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
450 455 460

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

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

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 575
<211> 605
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 575

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser

100 105 110

Gln Thr Gly Ser Ser Lys Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr

130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr

165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg

260 265 270

Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln

275 280 285

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu

290 295 300

Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala Glu Leu Thr Glu Ala Gly

305 310 315 320

Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile Glu Lys Arg Gln Ser Val

325 330 335

Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr

340 345 350

Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu Leu Ile Gln Phe Gln Asn

355 360 365

Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro Lys Asp Arg Phe Ser Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly

405 410 415

Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu

420 425 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro

435 440 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

450 455 460

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe

515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

530 535 540

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

545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

<210> 576

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 576

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser

100 105 110

Gln Thr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140
Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160
Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175
Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205
Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220
Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240
Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

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

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

370 375 380

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

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

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

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
580 585 590
Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 577
<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 577

Met Ala Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu

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

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

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

210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg

260 265 270

Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln

275 280 285

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Leu

290 295 300

Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala Glu Leu Thr Glu Ala Gly

305 310 315 320

Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile Glu Lys Arg Gln Ser Val

325 330 335

Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr

340 345 350

Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu Leu Ile Gln Phe Gln Asn

355 360 365

Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro Lys Asp Arg Phe Ser Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gly Gly

405 410 415

Arg His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu

420 425 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro

435 440 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

450 455 460

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe

515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

530 535 540

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

545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

<210> 578

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 578

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val

100 105 110

Ser Trp Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Met Leu Leu Val

115 120 125

Ser Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp

165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser

260 265 270

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

275 280 285

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala

290 295 300

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

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

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

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

545 550 555 560

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
565 570 575
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met
580 585 590
Val Lys Arg Lys Asn Ser
595

<210> 579
<211> 597
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 579

Met Ala Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

385 390 395 400

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

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

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

Lys Arg Lys Asn Ser
595

<210> 580
<211> 604
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 580

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly
115 120 125

Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
485 490 495

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
500 505 510

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
515 520 525

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
530 535 540

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
545 550 555 560

Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
565 570 575

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
580 585 590

Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 581

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 581

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

1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp

145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser

180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp

195 200 205

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

210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala

260 265 270

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala

275 280 285

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Ile Arg Leu Leu Cys

290 295 300

Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val Gly Leu Val Asp Val Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg

340 345 350

Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val

355 360 365

Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg

370 375 380

Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn

385 390 395 400

Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Lys Gly Asp Gln Asn Thr Glu

405 410 415

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg

420 425 430

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

435 440 445

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

500 505 510

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

515 520 525

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

530 535 540

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

545 550 555 560

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu

565 570 575

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

580 585 590

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595 600

<210> 582

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 582

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Asp Leu Gln Thr

100 105 110

Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile

115 120 125

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro

130 135 140

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

145 150 155 160

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
165 170 175
Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
180 185 190
Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
195 200 205
Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
210 215 220

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

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

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

405 410 415

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

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

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

<210> 583
<211> 599
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
<400> 583

Met Ala Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
85 90 95
Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110
Ser Asp Leu Val Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125

Leu His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160
Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

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

245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala
260 265 270

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
275 280 285

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Ile Gly Leu Leu Cys
290 295 300

Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala Ser Pro Val Asn Ala Gly Val
305 310 315 320

Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr
325 330 335

Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg
340 345 350

Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu
355 360 365

Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg
370 375 380

Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser
385 390 395 400

Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ile Gly Gly Phe Glu Ala Phe
405 410 415

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val
420 425 430

Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala
435 440 445

Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro
450 455 460

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser
465 470 475 480

Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr
485 490 495

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro
500 505 510

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu
515 520 525

Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser
530 535 540

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr
545 550 555 560

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
565 570 575

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala
580 585 590

Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595

<210> 584

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 584

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65 70 75 80

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

85 90 95

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

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
165 170 175
Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
180 185 190
Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
195 200 205
Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
210 215 220

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

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

Gly His Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro
340 345 350

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

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

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

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln
545 550 555 560
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
565 570 575
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val

580 585 590

Lys Arg Lys Asn Ser

595

<210> 585

<211> 599

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 585

Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Phe Tyr Tyr Gly Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

130 135 140

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

145 150 155 160

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
195 200 205
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210 215 220
Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
225 230 235 240
Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
245 250 255

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

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

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

Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala
435 440 445

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

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

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala
580 585 590
Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595

<210> 586
<211> 599
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 586
Met Ala Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15
Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

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

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

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
165 170 175
Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
180 185 190
Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
195 200 205
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210 215 220

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

Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu
275 280 285

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

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

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

Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr
485 490 495
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro
500 505 510
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu

515 520 525

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

530 535 540

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr

545 550 555 560

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly

565 570 575

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala

580 585 590

Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595

<210> 587

<211> 606

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 587

Met Ala Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val

20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala

35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Gly Pro Gln

50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg

65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ala Ile Met Val Val Leu Gln Thr Ser Ser Ser Leu Glu Leu

115 120 125

Ala Leu Cys Leu Leu Ser Ser Gln Val Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro
130 135 140
Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys
145 150 155 160
Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu
165 170 175
Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met
180 185 190

Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe
195 200 205
Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser
210 215 220
Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240
Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu
245 250 255

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

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

Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr
370 375 380

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

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

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

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
580 585 590
Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605
<210> 588

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 588

Met Ala Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15
Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

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

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

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

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

210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala

260 265 270

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala

275 280 285

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Gly Leu Leu Cys

290 295 300

Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg

340 345 350

Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val Gly Glu

355 360 365

Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Ser Gln Ala Trp Gly

405 410 415

Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp

420 425 430

Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys

435 440 445

Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe

500 505 510

Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly

515 520 525

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

530 535 540

Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr

545 550 555 560

Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu

565 570 575

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

580 585 590

Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

595 600

<210> 589

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 589

Met Ala Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys

50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Ile Thr Gly Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr

115 120 125

Gln Leu Lys Val Glu Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys

180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln

195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys

245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg

260 265 270

Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln

275 280 285

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Gly Leu Leu

290 295 300

Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr

340 345 350

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

355 360 365

Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr Asn Val Ser

370 375 380

Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser Ala Ala Pro

385 390 395 400

Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Arg Leu Gln Gly Trp Asn

405 410 415

Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp

420 425 430

Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys

435 440 445

Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe

500 505 510

Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly

515 520 525

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

530 535 540

Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr
545 550 555 560
Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu

565 570 575
Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu
580 585 590
Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600

<210> 590
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 590
Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg
1 5 10

<210> 591
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400
> 591
Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg
1 5 10

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 592
Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro
1 5 10 15

<210> 593
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593

Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile

1 5 10 15

<210> 594

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu

1 5 10 15

<210> 595

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr

1 5 10 15

<210> 596

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile

1 5 10 15

<210> 597

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile

1 5 10 15

<210> 598

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 598

Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr

1 5 10 15

<210> 599

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 599

Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu

1 5 10 15

<210> 600

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 600

Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 601

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 601

Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp

1 5 10 15

<210> 602

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

1 5 10 15