



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142722
(43) 공개일자 2023년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 9/2402 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7026708
- (22) 출원일자(국제) 2022년01월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년08월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/011487
- (87) 국제공개번호 WO 2022/150507
국제공개일자 2022년07월14일
- (30) 우선권주장
63/134,415 2021년01월06일 미국(US)

- (71) 출원인
팔레온 파마슈티칼스 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 266
세컨드 플로어
- (72) 발명자
평, 리
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 바이센테니얼 드라
이브 6
수, 리후이
미국 02467 매사추세츠 체스트넛 힐 울콧 로드 58
터너, 어턴
미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 266
세컨드 플로어내
- (74) 대리인
양영준, 이상남

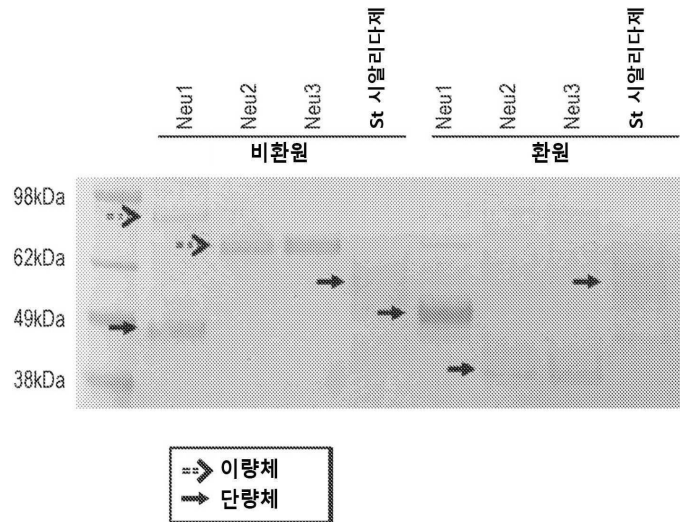
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 시알리다제-PD-1-항체 융합 단백질들 및 이의 사용방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 제조함 시알리다제 및 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인 융합 단백질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 시알리다제 및 항-PD-1 항체 또는 이의 일부를 포함하는 항체 접합체를 제공한다. 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 시알리다제 융합 단백질 또는 항체 접합체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 융합 단백질:

- (a) 시알리다제 효소; 및
- (b) 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인.

청구항 2

제1항에서,

상기 시알리다제는 인간 시알리다제인 것인, 융합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에서,

상기 시알리다제는 재조합 돌연변이 인간 시알리다제인 것인, 융합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서,

상기 시알리다제는 하기를 포함하는 것인, 융합 단백질:

- (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 1에 상응하는 위치에서 메티오닌 잔기의 치환 또는 결실(M1);
- (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 6에 상응하는 위치에서 발린 잔기의 치환(V6);
- (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 리신 잔기의 치환(K9);
- (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기의 치환(A42);
- (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기의 치환(P62);
- (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기의 치환(A93);
- (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기의 치환(Q126);
- (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 187에 상응하는 위치에서 이소류신 잔기의 치환(I187);
- (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기의 치환(A242);
- (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기의 치환(Q270);
- (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세린 잔기의 치환(S301);
- (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기의 치환(W302);
- (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 332에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기의 치환(C332);
- (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 발린 잔기의 치환(V363); 또는
- (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기의 치환(L365);

또는 전술한 치환 중 임의의 조합.

청구항 5

제4항에서, 상기 시알리다제에서:

- (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 1에 상응하는 위치에서 상기 메티오닌 잔기는 결실되거나($\Delta M1$), 알라닌(M1A)으로 치환되거나, 아스파르트산(M1D)으로 치환되거나;
 - (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 6에 상응하는 위치에서 상기 발린 잔기는 티로신(V6Y)으로 치환되거나;
 - (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치에서 상기 알라닌 잔기는 아르기닌(A42R)으로 치환되거나;
 - (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 상기 리신 잔기는 아스파르트산(K9D)으로 치환되거나;
 - (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 상기 프롤린 잔기는 아스파라긴(P62N), 아스파르트산(P62D), 히스티딘(P62H), 글루탐산(P62E), 글리신(P62G), 세린(P62S) 또는 트레오닌(P62T)으로 치환되거나;
 - (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 상기 알라닌 잔기는 글루탐산(A93E) 또는 리신(A93K)으로 치환되거나;
 - (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 상기 글루타민 잔기는 류신(Q126L), 글루탐산(Q126E), 페닐알라닌(Q126F), 히스티딘(Q126H), 이소류신(Q126I) 또는 티로신(Q126Y)으로 치환되거나;
 - (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 187에 상응하는 위치에서 상기 이소류신 잔기는 리신(I187K)으로 치환되거나;
 - (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 상기 알라닌 잔기는 시스테인(A242C), 페닐알라닌(A242F), 글리신(A242G), 히스티딘(A242H), 이소류신(A242I), 리신(A242K), 류신(A242L), 메티오닌(A242M), 아스파라긴(A242N), 글루타민(A242Q), 아르기닌(A242R), 세린(A242S), 발린(A242V), 트립토판(A242W) 또는 티로신(A242Y)으로 치환되거나;
 - (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 상기 글루타민 잔기는 알라닌(Q270A), 히스티딘(Q270H), 페닐알라닌(Q270F), 프롤린(Q270P), 세린(Q270S) 또는 트레오닌으로 치환되거나(Q270T);
 - (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 상기 세린 잔기는 알라닌(S301A), 아스파르트산(S301D), 글루탐산(S301E), 페닐알라닌(S301F), 히스티딘(S301H), 리신(S301K), 류신(S301L), 메티오닌(S301M), 아스파라긴(S301N), 프롤린(S301P), 글루타민(S301Q), 아르기닌(S301R), 트레오닌(S301T), 발린(S301V), 트립토판(S301W) 또는 티로신(S301Y)으로 치환되거나;
 - (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 상기 트립토판 잔기는 알라닌(W302A), 아스파르트산(W302D), 페닐알라닌(W302F), 글리신(W302G), 히스티딘(W302H), 이소류신(W302I), 리신(W302K), 류신(W302L), 메티오닌(W302M), 아스파라긴(W302N), 프롤린(W302P), 글루타민(W302Q), 아르기닌(W302R), 세린(W302S), 트레오닌(W302T), 발린(W302V) 또는 티로신(W302Y)으로 치환되거나;
 - (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 332에 상응하는 위치에서 상기 시스테인 잔기는 알라닌(C332A)으로 치환되거나;
 - (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 상기 발린 잔기는 아르기닌(V363R)으로 치환되거나; 또는
 - (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기는 글루타민(L365Q), 히스티딘(L365H), 이소류신(L365I), 리신(L365K) 또는 세린(L365S)으로 치환되거나;
- 또는 상기 시알리다제는 임의의 전술한 치환의 조합을 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 6

제5항에서,

상기 시알리다제는 $\Delta M1$, M1A, M1D, V6Y, K9D, A42R, P62G, P62N, P62S, P62T, A93E, Q126Y, I187K, A242F, A242W, A242Y, Q270A, Q270T, S301A, S301R, W302K, W302R, C332A, V363R 및 L365I, 또는 상기 전술한 치환 중 임의의 조합을 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 7

제6항에서,

상기 시알리다제는 하기를 포함하는 것인, 융합 단백질:

- (a) 상기 M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K 및 C332A 치환;

- (b) 상기 M1D, V6Y, K9D, A93E, I187K, C332A, V363R 및 L365I 치환;
- (c) 상기 M1D, V6Y, P62N, I187K 및 C332A 치환;
- (d) 상기 M1D, V6Y, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환;
- (e) 상기 M1D, V6Y, P62S, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환;
- (f) 상기 M1D, V6Y, P62T, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환;
- (g) 상기 M1D, V6Y, P62N, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환;
- (h) 상기 M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302R 및 C332A 치환;
- (i) 상기 M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, Q270T 및 C332A 치환;
- (j) 상기 M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K 및 C332A 치환;
- (k) 상기 M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 치환; 또는
- (l) 상기 M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서,
상기 시알리다제는 Neu1, Neu2, Neu3 및 Neu4로부터 선택되는 것인, 융합 단백질.

청구항 9

제8항에서,
상기 시알리다제는 Neu2인 것인, 융합 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서,
상기 시알리다제는 상기 상응하는 야생형 시알리다제와는 상이한 기질 특이성을 갖는 것인, 융합 단백질.

청구항 11

제10항에서,
상기 시알리다제는 $\alpha 2,3$, $\alpha 2,6$ 및/또는 $\alpha 2,8$ 연결을 절단할 수 있는 것인, 융합 단백질.

청구항 12

제11항에서,
상기 시알리다제는 $\alpha 2,3$ 및 $\alpha 2,8$ 연결을 절단할 수 있는 것인, 융합 단백질.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서,
상기 시알리다제는 SEQ ID NO: 48~63, 94, 97, 100 또는 126 중 어느 하나를 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에서,
상기 시알리다제는 표 1~9 중 어느 하나에 제시된 돌연변이를 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에서,

상기 융합 단백질은 면역글로불린 Fc 도메인을 더 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 16

제15항에서,

상기 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM Fc 도메인으로부터 유래되는 것인, 융합 단백질.

청구항 17

제16항에서,

상기 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인으로부터 유래되는 것인, 융합 단백질.

청구항 18

제17항에서,

상기 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래되는 것인, 융합 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서,

상기 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 제2 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인과 결합되어 항-PD-1 항원-결합 부위를 생성하는 것인, 융합 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서,

상기 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, PDR001 및 피딜리주맙으로부터 선택된 항체로부터 유래된 것인, 융합 단백질.

청구항 21

제20항에서,

상기 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 펨브롤리주맙으로부터 유래된 것인, 융합 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에서,

상기 시알리다제 및 상기 면역글로불린 Fc 도메인 및/또는 상기 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 펩티드 결합 또는 아미노산 링커에 의해 연결되는 것인, 융합 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에서,

상기 융합 단백질은 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127, 128, 130, 132 또는 134 중 어느 하나를 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 24

상기 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는 항체 집합체.

청구항 25

제24항에서,

상기 항체 접합체는 단일 시알리다제를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 26

제24항에서,

상기 항체 접합체는 2개의 시알리다제를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 27

제26항에서,

상기 2개의 시알리다제는 동일한 것인, 항체 접합체.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는 단일 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는 2개의 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 30

제29항에서,

상기 2개의 항-PD-1 항원-결합 부위는 동일한 것인, 항체 접합체.

청구항 31

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는 약 135 kDa 내지 약 165 kDa의 분자량을 갖는 것인, 항체 접합체.

청구항 32

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는 약 215 kDa 내지 약 245 kDa의 분자량을 갖는 것인, 항체 접합체.

청구항 33

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는,

- (a) 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드;
- (b) 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및
- (c) 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드;를 포함하며,

상기 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고,

상기 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 연결되고,

상기 제1 폴리펩티드 및 상기 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하는 것인, 항체 접합체.

청구항 34

제33항에서,

상기 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 상기 시알리다제 및 상기 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는

것인, 항체 접합체.

청구항 35

제33항 또는 제34항에서,

상기 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77을 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에서,

상기 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 105를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 37

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에서,

상기 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127 또는 128 중 어느 하나를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 38

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에서,

상기 융합 단백질은,

- (a) 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드;
- (b) 제1 면역글로불린 중쇄와 제1 시알리다제를 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (c) 제2 면역글로불린 중쇄와 제2 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및
- (d) 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드;를 포함하며,

상기 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 상기 제3 및 제4 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 상기 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결되며,

상기 제1 폴리펩티드와 상기 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 상기 제3 폴리펩티드와 상기 제4 폴리펩티드는 함께 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하는 것인, 항체 접합체.

청구항 39

제38항에서,

상기 제2 및 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 각각 상기 제1 및 제2 면역글로불린 중쇄 및 상기 제1 및 제2 시알리다제를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 40

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에서,

상기 융합 단백질은,

- (a) 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및
- (b) 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드;를 포함하며,

상기 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 상기 제1 scFv는 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 상기 제2 scFv는 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하는 것인, 항체 접합체.

청구항 41

제40항에서,

상기 제1 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 상기 제1 시알리다제, 상기 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 상기 제1 scFv를 포함하고, 상기 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 상기 제2 시알리다제, 상기 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 상기 제2 scFv를 포함하는 것인, 항체 접합체.

청구항 42

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에서,

상기 항체 접합체는,

- (a) 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드;
- (b) 면역글로불린 중쇄 및 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및
- (c) 면역글로불린 Fc 도메인과 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드;를 포함하며,

상기 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고 상기 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고,

상기 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 중쇄는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고 상기 scFv는 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하는, 항체 접합체.

청구항 43

제42항에서,

상기 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 상기 면역글로불린 중쇄 및 상기 scFv를 포함하고, 상기 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 상기 시알리다제 및 상기 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는, 항체 접합체.

청구항 44

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 융합 단백질 또는 제24항 내지 제43항 중 어느 한 항의 항체 접합체의 적어도 일부를 암호화한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 45

상기 제44항의 핵산을 포함하는, 발현 벡터.

청구항 46

상기 제45항의 발현 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 47

상기 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 융합 단백질 또는 상기 제24항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 48

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 상기 제24항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 접합체 또는 상기 제47항의 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 대상체의 암을 치료하는 방법.

청구항 49

제48항에서,

상기 암은 흑색종, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 식도암, 위암, 신장암, 폐암(예: NSCLC), 난소암, 전이성 메르켈 세포 암종(MCC), 전이성 요로상피암(UC), 췌장암, 결장암 암, 위암, AML 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 것인, 암을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원의 상호 참고**

[0002] 본 출원은 2021년 1월 6일에 출원한 미국 가특허 출원 제63/134,415호의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 개시내용은 전체 목적상 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 재조합 시알리다제 융합 단백질, 항체 접합체 및 암 치료에서 그들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 종양 진행의 다양한 병리생리학적 단계에서 글리칸, 특히 시알로글리칸의 역할을 뒷받침하는 증거가 증가하고 있다. 글리칸은 종양 증식, 침윤, 혈행성 전이 및 혈관신생을 조절한다(Fuster *et al.*(2005) *Nat. Rev. Cancer* 5(7): 526-42). 세포 표면 당접합체의 시알화는 암에서 빈번하게 변경되어, 시알화된 종양-연관된 탄수화물 항원을 발현한다. 종양 세포에 의한 시알화된 글리칸의 발현은 종종 종양의 증가된 공격성 및 전이 가능성과 연관이 있다(Julien S., Delannoy P.(2015) *Sialic Acid and Cancer*. In: Taniguchi N., Endo T., Hart G., Seeberger P., Wong CH.(eds) *Glycoscience: Biology and Medicine*. Springer, Tokyo, https://doi.org/10.1007/978-4-431-54841-6_193).

[0006] 최근에 시알산 결합 렉틴의 패밀리인 시글렉(Siglecs)(시알산-결합 면역글로불린-유사 렉틴)이 과시알화된 세포(예: 과시알화된 암 세포)에 결합하고, 활성화 NK 세포 수용체로부터의 신호의 억제를 매개하여, 종양 세포의 NK 세포-매개된 사멸을 억제함으로써 암 면역을 억제하는 역할을 한다는 것이 명백해졌다(Jandus *et al.*(2014) *J. CLIN. INVEST.* 124: 1810-1820; Lübli *et al.*(2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111: 14211-14216; Hudak *et al.*(2014) *Nat. Chem. Biol.* 10: 69-75). 마찬가지로, 시알리다제 처리에 의한 시알산의 효소 제거는 종양 세포의 NK 세포-매개된 사멸을 증강할 수 있다(Jandus, *supra*; Hudak, *supra*; Xiao *et al.*(2016) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113(37): 10304-9).

[0007] PD-1은 과활성 면역 반응을 예방하기 위해 적절한 시간에 T-세포 활성을 억제하거나 조절하는 면역 체계 체크포인트 역할을 하는 T-세포 표면에 존재하는 수용체이다. 그러나 암세포는 T 세포 표면에서 PD-1과 상호작용하여 T 세포 활성을 감소시키는 리간드(예: PD-L1)를 발현함으로써 이 체크포인트를 이용할 수 있다. 많은 항-PD-1 항체가 면역-항암 요법에 사용하기 위해 개발되었다. 예를 들어, 니볼루맵은 예컨대 특정 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 중피종, 신장 세포 암종(RCC) 호지킨 림프종, 두경부의 편평 세포 암종, 요로상피암, 결장직장암, 간세포 암종 및 식도 편평 세포 암종의 치료에 사용하기 위해 미국에서 승인되었다; 펌브롤리주맵은 예컨대 특정 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평세포암, 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피암종, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신장 세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 편평 세포 암종 및 삼중 음성 유방암의 치료에 사용하기 위해 미국에서 승인되었다.

[0008] PD-1/PD-L1 경로를 차단하는 항체를 비롯하여 면역 체크포인트 억제제에 의한 암 면역요법은 여러 암 환자의 결과를 개선했다. 그러나 지금까지 이루어진 진보에도 불구하고, 여러 환자는 현재 입수 가능한 면역 체크포인트 억제제에 반응하지 않는다. 따라서, 면역 억제성 종양 미세환경을 극복하는 효과적인 개입 및 과시알화된 세포와 연관된 암의 치료가 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 부분적으로 시알리다제 효소 및 항-PD-1 면역글로불린 또는 이의 일부, 예를 들어 항원-결합 도메인 및/또는 면역글로불린 Fc 도메인, 및/또는 시알리다제 효소 및 항-PD-1 항체 또는 이의 일부, 예를 들어 항원-결합 도메인 및/또는 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 항체 접합체를 함유하는 융합 단백질을 생산할 수 있다는 발견에 기초한다.

[0010] 융합 단백질 및/또는 항체 접합체의 시알리다제 효소 부분은 야생형 시알리다제에 비해 적어도 하나의 돌연변이

를 포함할 수 있다. 돌연변이 또는 돌연변이의 조합은 암 진단 및/또는 치료에서의 사용을 개선하기 위해 시알리다제의 발현, 활성 또는 발현과 활성 모두를 개선할 수 있다. 융합 단백질 및/또는 항체 접합체는 세포, 예를 들어 PD-1-발현 세포의 표면으로부터 시알산 및/또는 시알산 함유 분자를 제거하고/하거나 중앙 미세환경으로부터 시알산 및/또는 시알산 함유 분자를 제거하고/하거나 중앙 미세환경에서 시알산 및/또는 시알산 함유 분자의 농도를 감소시키는 데 유용한 적합한 기질 특이성 및 활성을 갖는다.

[0011] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는(또는 하기로 필수적으로 구성되는) 융합 단백질을 제공한다: (a) 시알리다제 효소; 및 (b) 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인.

[0012] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 인간 시알리다제, 예를 들어 재조합 돌연변이 인간 시알리다제이다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 하기를 포함한다: (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 1에 상응하는 위치에서 메티오닌 잔기(M1)의 치환 또는 결실; (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 6에 상응하는 위치에서 발린 잔기(V6)의 치환; (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 리신 잔기(K9)의 치환; (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A42)의 치환; (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기(P62)의 치환; (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A93)의 치환; (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q126)의 치환; (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 187에 상응하는 위치에서 이소류신 잔기(I187)의 치환; (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A242)의 치환; (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q270)의 치환; (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세린 잔기(S301)의 치환; (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기(W302)의 치환; (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 332에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기(C332)의 치환; (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 발린 잔기(V363)의 치환; (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L365)의 치환; 또는 임의의 전술한 치환의 조합.

[0013] 특정 실시양태에서, 시알리다제에서: (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 1에 상응하는 위치에서 메티오닌 잔기가 결실(Δ M1)되거나, 알라닌으로 치환(M1A)되거나, 아스파르트산으로 치환(M1D)되거나; (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 6에 상응하는 위치에서 발린 잔기가 티로신(V6Y)으로 치환되거나; (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 리신 잔기가 아스파르트산(K9D)으로 치환되거나; (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치의 알라닌 잔기가 아르기닌(A42R) 또는 아스파르트산(A42D)으로 치환되거나; (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기가 아스파라긴(P62N), 아스파르트산(P62D), 히스티딘(P62H), 글루탐산(P62E), 글리신(P62G), 세린(P62S) 또는 트레오닌(P62T)으로 치환되거나; (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 글루탐산(A93E) 또는 리신(A93K)으로 치환되거나; (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 류신(Q126L), 글루탐산(Q126E), 페닐알라닌(Q126F), 히스티딘(Q126H), 이소류신(Q126I) 또는 티로신(Q126Y)으로 치환되거나; (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 187에 상응하는 위치에서 이소류신 잔기가 리신(I187K)으로 치환되거나; (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 시스테인(A242C), 페닐알라닌(A242F), 글리신(A242G), 히스티딘(A242H), 이소류신(A242I), 리신(A242K), 류신(A242L), 메티오닌(A242M), 아스파라긴(A242N), 글루타민(A242Q), 아르기닌(A242R), 세린(A242S), 발린(A242V), 트립토판(A242W), 또는 티로신(A242Y)으로 치환되거나; (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 알라닌(Q270A), 히스티딘(Q270H), 페닐알라닌(Q270F), 프롤린(Q270P), 세린(Q270S) 또는 트레오닌(Q270T)으로 치환되거나; (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세린 잔기가 알라닌(S301A), 아스파르트산(S301D), 글루탐산(S301E), 페닐알라닌(S301F), 히스티딘(S301H), 리신(S301K), 류신(S301L), 메티오닌(S301M), 아스파라긴(S301N), 프롤린(S301P), 글루타민(S301Q), 아르기닌(S301R), 트레오닌(S301T), 발린(S301V), 트립토판(S301W) 또는 티로신(S301Y)으로 치환되거나; (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기가 알라닌(W302A), 아스파르트산(W302D), 페닐알라닌(W302F), 글리신(W302G), 히스티딘(W302H), 이소류신(W302I), 리신(W302K), 류신(W302L), 메티오닌(W302M), 아스파라긴(W302N), 프롤린(W302P), 글루타민(W302Q), 아르기닌(W302R), 세린(W302S), 트레오닌(W302T), 발린(W302V) 또는 티로신(W302Y)으로 치환되거나; (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 332에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기가 알라닌(C332A)으로 치환되거나; (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 발린 잔기가 아르기닌(V363R)으로 치환되거나; 또는 (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 글루타민(L365Q), 히스티딘(L365H), 이소류신(L365I), 리신(L365K) 또는 세린(L365S)으로 치환되거나; 또는 시알리다제는 임의의 상기 치환의 조합을 포함한다. 예를 들어, 시알리다제는 $\overset{\Delta}{A}$ M1, M1A, M1D, V6Y, K9D, A42R, P62G, P62N, P62S, P62T, A93E, Q126Y, I187K, A242F, A242W, A242Y, Q270A, Q270T, S301A, S301R, W302K, W302R,

C332A, V363R 및 L365I로부터 선택된 변형 또는 임의의 전술한 변형의 조합을 포함할 수 있다.

- [0014] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 하기를 포함한다: (a) M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K 및 C332A 치환; (b) M1D, V6Y, K9D, A93E, I187K, C332A, V363R 및 L365I 치환; (c) M1D, V6Y, P62N, I187K 및 C332A 치환; (d) M1D, V6Y, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (e) M1D, V6Y, P62S, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (f) M1D, V6Y, P62T, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (g) M1D, V6Y, P62N, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (h) M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302R 및 C332A 치환; (i) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, Q270T 및 C332A 치환; (j) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K 및 C332A 치환; (k) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 치환; 또는 (l) M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이.
- [0015] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 Neu1, Neu2, Neu3 및 Neu4에서 선택되며, 예컨대 시알리다제는 Neu2이다.
- [0016] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 상응하는 야생형 시알리다제와는 상이한 기질 특이성을 갖는다. 예를 들어, 특정 실시양태에서 시알리다제는 α 2,3, α 2,6, 및/또는 α 2,8 연결을 절단시킬 수 있다. 특정 실시양태에서 시알리다제는 α 2,3 및 α 2,8 연결을 절단시킬 수 있다.
- [0017] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 SEQ ID NO: 48-63, 94, 97, 100 또는 126 중 어느 하나, 또는 SEQ ID NO: 48-63, 94, 97, 100 또는 126 중 어느 하나와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 표 1~9 중 어느 하나에 기재된 돌연변이 또는 돌연변이의 조합을 포함한다.
- [0019] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 면역글로불린 Fc 도메인을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM Fc 도메인으로부터 유래되고, 예를 들어 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인으로부터 유래되고, 예를 들어 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래된다.
- [0020] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 항-PD-1 항원-결합 부위를 생성하기 위해 제2 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인과 회합(예: 공유 또는 비공유 회합)된다.
- [0021] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 니블루맙, 펌브롤리주맙, 세미폴리맙, 스파르탈리주맙(PDR001), TX-4014, 캄렐리주맙(SHR1210), 신틸리맙(ABI308), 티스텔리주맙(BGB-A317), 토리팔리맙(JS001), 도스타리맙(TSR-042, WBP-285), INCMGA0 0012 (MGA012), AMP-514 및 피딜리주맙으로부터 선택된 항체로부터 유래하며, 예를 들어, 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 니블루맙 또는 펌브롤리주맙으로부터 유래한다.
- [0022] 특정 실시양태에서, 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인 및/또는 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 도메인은 펩티드 결합 또는 아미노산 링커에 의해 연결된다.
- [0023] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127, 128, 130, 132, 134 또는 145 중 어느 하나를 포함한다.
- [0024] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 임의의 상기 융합 단백질을 포함하는 항체 접합체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 단일 시알리다제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체 접합체는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 2개의 시알리다제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 2개의 동일한 시알리다제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 단일 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체 접합체는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 2개의 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 2개의 동일한 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함한다.
- [0025] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 약 135 kDa 내지 약 165 kDa의 분자량을 갖거나, 또는 항체 접합체는 약 215 kDa 내지 약 245 kDa의 분자량을 갖는다.
- [0026] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 하기를 포함하고: (a) 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; (b) 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 (c) 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드; 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 제3 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 제1 폴리펩티드는 예를 들어 SEQ ID

NO: 77을 포함할 수 있고, 제2 폴리펩티드는 예를 들어 SEQ ID NO: 105를 포함할 수 있고/있거나 제3 폴리펩티드는 예를 들어 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127 또는 128 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0027] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 하기를 포함하고: (a) 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; (b) 제1 면역글로불린 중쇄 및 제1 시알리다제를 포함하는 제2 폴리펩티드; (c) 제2 면역글로불린 중쇄 및 제2 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 (d) 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드; 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제3 및 제4 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제3 폴리펩티드 및 제4 폴리펩티드는 함께 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 제2 및 제3 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 각각 제1 및 제2 면역글로불린 중쇄 및 제1 및 제2 시알리다제를 포함할 수 있다. 제1 및 제4 폴리펩티드는 예를 들어 SEQ ID NO: 77을 포함할 수 있다. 제2 및 제3 폴리펩티드는 예를 들어 SEQ ID NO: 145를 포함할 수 있다.

[0028] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 하기를 포함하고: (a) 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인, 및 제1 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (b) 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인, 및 임의적인 제2 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드; 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제1 scFv는 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제2 scFv는 존재하는 경우 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 제1 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 scFv를 포함할 수 있다. 제2 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 임의적인 제2 scFv를 포함할 수 있다.

[0029] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 하기를 포함하고: (a) 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; (b) 면역글로불린 중쇄 및 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 (c) 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드, 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결되고, 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 중쇄는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, scFv는 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 제2 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 면역글로불린 중쇄 및 scFv를 포함할 수 있다. 제3 폴리펩티드는 예를 들어 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함할 수 있다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 임의의 전술한 융합 단백질 또는 임의의 전술한 항체 접합체 중 적어도 일부를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 임의의 상기 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 임의의 상기 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 임의의 상기 융합 단백질 또는 임의의 전술한 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 임의의 전술한 융합 단백질, 임의의 전술한 항체 접합체 또는 임의의 전술한 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0033] 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 식도암, 위암, 신장암, 폐암(예: NSCLC), 난소암, 전이성 메르켈 세포 암종(MCC), 전이성 요로상피암(UC), 췌장암, 대장암, 위암, AML 및 다발성 골수종.으로부터 선택된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 암은 NSCLC 또는 흑색종이다.

[0034] 본 발명의 이러한 양태 및 다른 양태와 특징은 하기의 상세한 설명 및 청구범위에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0035] 본 발명은 하기 도면을 참고하여 더 완전히 이해될 수 있다.

도 1은 비환원 및 환원 조건으로 제조한 인간 Neu1, Neu2, Neu3 및 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*)(St-시알리다제)을 나타내는 SDS-PAGE 겔을 도시한다. 단량체 및 이량체 종이 표시된다.

도 2는 제조한 인간 Neu1, Neu2, 및 Neu3의 효소 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 3은 지정된 pH에서 제조한 인간 Neu2 및 Neu3에 대한 기질 농도의 함수로서 효소 활성을 나타내는 선 그래프

이다.

도 4-6은 시알리다제 효소, 예를 들어 인간 시알리다제 효소 및 항-PD-1 항원-결합 부위를 함유하는 특정한 항체 접합체 작제물(construct)의 도식 표현을 도시한다. 1개 초과(예: 2개)의 시알리다제를 함유하는 각각의 항체 접합체 작제물의 경우, 각각의 시알리다제는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 1개 초과(예: 2개)의 항-PD-1 항원-결합 부위를 함유하는 각각의 항체 접합체 작제물의 경우, 각각의 항-PD-1 항원-결합 부위는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. Fc 도메인을 함유하는 각각의 항체 접합체 작제물의 경우, Fc 도메인이 야생형 Fc 도메인일 수 있거나 또는 조작된 Fc 도메인일 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, Fc 도메인은 이종이량체화를 촉진시키기 위해 " knob(" 돌연변이, 예를 들어 T366Y, 또는 "hole(" 돌연변이, 예를 들어 Y407T, 또는 이들 둘 다를 함유하도록 조작될 수 있거나, 또는 Fc 도메인은 임의의 다른 변경된 Fc 도메인 기능성을 제공하기 위해 하나 이상의 변형, 예를 들어 점 돌연변이를 함유하도록 조작될 수 있다.

도 7은 시알리다제 효소, 예를 들어 인간 시알리다제 효소, 및 항원-결합 부위를 함유하는 특정한 항체 접합체 작제물의 도식 표현을 도시한다. 1개 초과(예를 들어, 2개) 항원-결합 부위를 함유하는 각각의 항체 접합체 작제물의 경우, 각각의 항원-결합 부위는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. Fc 도메인을 함유하는 각각의 항체 접합체 작제물의 경우, Fc 도메인이 야생형 Fc 도메인일 수 있거나 또는 조작된 Fc 도메인일 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, Fc 도메인은 이종이량체화를 촉진시키기 위해 " knob(" 돌연변이, 예를 들어 T366Y, 또는 "hole(" 돌연변이, 예를 들어 Y407T, 또는 이들 둘 다를 함유하도록 조작될 수 있거나, 또는 Fc 도메인은 임의의 다른 변경된 Fc 도메인 기능성을 제공하기 위해 하나 이상의 변형, 예를 들어 점 돌연변이를 함유하도록 조작될 수 있다.

도 8-9는 랩터(Raptor) 항체 시알리다제 접합체(**도 6a**), 야누스(Janus) 항체 시알리다제 접합체(**도 6b**), 랍스터(Lobster) 항체 시알리다제 접합체(**도 6c**), 벙크(Bunk) 항체 시알리다제 접합체(**도 6d**) 및 Lobster-Fab 항체 시알리다제 접합체(**도 6e**)로 지칭되는 예시적인 융합 단백질 접합체의 도식 표현이다.

도 10은 ASC # 3의 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 흔적을 도시한다. **도 10**은 ASC #6의 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 흔적을 도시한다. 피크(삼각형) 및 상응하는 용리 시간이 표시된다.

도 11은 PD-1/PD-L1 연결된 NFAT 유도 루시퍼라제 리포터의 배수 유도에 의해 측정된 바와 같이 표시된 ASC에 의한 PD-L1 및 PD-1 상호작용의 차단을 도시한다. 웨브플리주맵이 대조군으로 포함되었다. ASC # 3-1, 3-2 및 3-3은 세 가지의 서로 다른 제제(preparations)에서 ASC # 3을 참조한다.

도 12는 ELISA에 의해 측정된 바와 같이 표시된 ASC에 의한 인간 PD-L1-Fc와 인간 PD-1 사이의 상호작용의 차단을 도시한다. 웨브플리주맵이 대조군으로 포함되었다.

도 13은 MC38 마우스 동계 피하 종양 모델에서 항-PD-1 항체 시알리다제 접합체 ASC # 3의 생체내 효능을 도시한다. 웨브플리주맵 및 이소형 항체가 대조군으로 포함되었다. 지시된 치료에 대한 18일에 걸친 평균 종양 부피 \pm SEM이 **도 13**에 도시되어 있다. 삼각형은 약물 투여를 나타낸다. 18일째 개별 종양 부피는 **도 14**에 도시되어 있다. *조정된 $p < 0.05$; ***조정된 $p < 0.001$; ns는 중요하지 않으며 일원배치 분산분석에 의해 결정된다.

도 15은 CT26 마우스 동계 피하 종양 모델(CT26-hPD-L1 종양을 지닌 암컷 BALB/c-hPD-1/hPD-L1 마우스)에서 항-PD-1 항체 시알리다제 접합체 ASC #3의 생체내 효능을 도시한다. 웨브플리주맵 및 이소형 항체가 대조군으로 포함되었다. 지시된 치료에 대한 18일에 걸친 평균 종양 부피 \pm SEM이 **도 15**에 도시되어 있다. 삼각형은 약물 투여를 나타낸다. 18일째 개별 종양 부피는 **도 16**에 도시되어 있다. **** 조정된 $p < 0.001$ 일원배치 분산분석에 의해 결정된다(이는 이소형에 대해 웨브플리주맵 및 ASC # 3 모두에 적용된다).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명은 부분적으로 시알리다제 효소 및 항-PD-1 면역글로불린 또는 이의 일부, 예를 들어 항원-결합 도메인 및/또는 면역글로불린 Fc 도메인, 및/또는 시알리다제 효소 및 항-PD-1 항체 또는 이의 일부, 예를 들어 항원-결합 도메인 및/또는 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 항체 접합체를 함유하는 융합 단백질을 생산할 수 있다는 발견에도 기초한다. 융합 단백질 및/또는 항체 접합체의 시알리다제 효소 부분은 야생형 시알리다제에 비해 적어도 하나의 돌연변이를 포함할 수 있다. 돌연변이 또는 돌연변이의 조합은 암 진단 및/또는 치료에서의 사용을 개선하기 위해 시알리다제의 발현, 활성 또는 발현과 활성 모두를 개선할 수 있다. 융합 단백질 및/또는 항체 접합체는 세포, 예를 들어 PD-1-발현 세포의 표면으로부터 시알산 및/또는 시알산 함유 분자를 제거하고/하거나 종양 미세환경으로부터 시알산 및/또는 시알산 함유 분자를 제거하고/하거나 종양 미세환경에서 시알산

및/또는 시알산 함유 분자의 농도를 감소하는 데 유용한 기질 특이성 및 활성을 갖는다.

[0037] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위해 융합 단백질 및/또는 항체 접합체를 사용하는 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0038] **I. 시알리다제 항-PD-1 융합 단백질**

[0039] 세포, 예를 들어 PD-1 발현 세포 상에서 및/또는 종양 미세환경에서 선택적 시알산의 제거를 촉진하기 위해, 이러한 세포 또는 이러한 종양 미세환경에 본원에 기재된 바와 같은 시알리다제를 표적화하는 것이 도움이 될 수 있다. 추가로, 대상체에서 시알리다제에 의한 시알산의 제거를 촉진하기 위해 대상체에서 시알리다제의 혈장 반감기를 연장하는 것이 도움이 될 수 있다. 이는 융합 단백질 및/또는 항체 접합체(예: 화학적으로 접합된 접합체)에 시알리다제를 포함함으로써 달성될 수 있다.

[0040] 따라서, 본 발명은 시알리다제 효소 또는 이의 기능적 단편 및 면역글로불린 Fc 도메인(본원에서는 항원-결합 도메인이라고도 함) 또는 면역글로불린 항원-결합 도메인(본원에서는 Fc 도메인이라고도 함)과 같은 항-PD-1 항체의 일부 또는 단편을 포함하는 융합 단백질을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, 시알리다제 및 항-PD-1 항체 또는 그의 일부(예: 면역글로불린 Fc 도메인 또는 항원-결합 도메인)는 펩티드 결합 또는 아미노산 링커에 의해 연결된다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "융합 단백질"은 둘 이상의 별개의 단백질 또는 폴리펩티드 사슬에 기초한 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩티드 사슬을 지칭하는 것으로 이해되며, 여기서 두 아미노산 서열은 직접 또는 개재 링커 서열을 통해, 예를 들어 개재 아미노산 링커를 통해 함께 융합될 수 있다. 그러한 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 예를 들어 종래의 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성될 수 있다.

[0042] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 Strep 태그(예: Strep II 태그), His 태그(예: 10x His 태그), myc 태그 또는 FLAG 태그와 같은 태그를 포함한다. 태그는 융합 단백질의 C-말단 또는 N-말단에 위치할 수 있다.

[0043] **a. 시알리다제 부분**

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시알리다제"는 기질, 예를 들어 당단백질 또는 당지질로부터 말단 시알산 잔기를 절단하는 임의의 효소 또는 그의 기능적 단편을 지칭한다. 용어 시알리다제에는 야생형 시알리다제 서열 및/또는 시알리다제를 포함하는 융합 단백질 또는 접합체에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 변이체가 포함된다. 시알리다제는 뉴라미니다제로도 지칭되며, 달리 나타내지 않는다면, 두 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 시알리다제의 "기능적 단편"은 예를 들어 상응하는 전장의 천연 발생 시알리다제의 효소 활성의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%를 보유하는 전장 시알리다제의 단편을 지칭한다. 시알리다제 효소 활성은 예를 들어 형광원성 기질 4-메틸움벨리페틸-N-아세틸뉴라민산(4MU-NeuAc)으로부터 시알산의 방출을 측정하는 것을 비롯하여 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 검정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 기능적 단편은 전장의 천연 발생 시알리다제에 존재하는 적어도 100, 150, 200, 250, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360 또는 370개의 연속 아미노산을 포함한다.

[0045] 특정 실시양태에서, 시알리다제-항-PD-1 융합 단백질의 시알리다제 부분은 친핵 시알리다제, 예를 들어 포유동물 시알리다제, 예를 들어 인간 또는 마우스 시알리다제로부터 유래된다.

[0046] 인간 계통에는 Neu1, Neu2, Neu3 및 Neu4의 4가지 시알리다제가 암호화되어 있다. 인간 Neu1은 베타-갈락토시다제 및 카텝신 A와 복합체로 기능하는 리소좀 뉴라미니다제 효소이다. 인간 Neu1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 7에 제시되고, 인간 Neu1을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 23에 제시된다.

[0047] 인간 Neu2는 시토졸성 시알리다제 효소이다. 인간 Neu2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1에 제시되고, 인간 Neu2를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 24에 제시된다. 달리 명시되지 않는다면, 본원에서 사용된 바와 같이, 야생형 인간 Neu2는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 인간 Neu2를 지칭한다.

[0048] 인간 Neu3은 강글리오시드(ganglioside)에 대해 특이적인 활성을 갖는 원형질막 시알리다제이다. 인간 Neu3은 2가지 이소형: 이소형 1 및 이소형 2를 갖는다. 인간 Neu3, 이소형 1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 8에 제시되고, 인간 Neu3, 이소형 1을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 25에 제시된다. 인간 Neu3, 이소형 2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 9에 제시되고, 인간 Neu3, 이소형 2를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO:

34에 제시된다.

- [0049] 인간 Neu4는 2가지 이소형을 가지며, 이소형 1은 말초 막 단백질이고, 이소형 2는 리소좀 루멘에 국지화된다. 인간 Neu4, 이소형 1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 10에 제시되고, 인간 Neu4, 이소형 1을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 26에 제시된다. 인간 Neu4, 이소형 2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 11에 제시되고, 인간 Neu4, 이소형 2를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 35에 제시된다.
- [0050] 4가지 시알리다제는 마우스 계놈에서도 발견되었으며, Neu1, Neu2, Neu3 및 Neu4로 지칭된다. 마우스 Neu1의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 38에 제시되고, 마우스 Neu1을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 42에 제시된다. 마우스 Neu2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 39에 제시되고, 마우스 Neu2를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 43에 제시된다. 마우스 Neu3의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 40에 제시되고, 마우스 Neu3을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 44에 제시된다. 마우스 Neu4의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 41에 제시되고, 마우스 Neu4를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 45에 제시된다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 시알리다제-항-PD-1 융합 단백질의 시알리다제 부분은 원핵생물 시알리다제로부터 유래된다. 예시적인 원핵생물 시알리다제에는 살모넬라 티피무리움 및 *비브리오 콜레라(Vibrio cholera)*로부터의 시알리다제가 포함된다. *살모넬라 티피무리움* 시알리다제(St-시알리다제)의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 30에 제시되고, *살모넬라 티피무리움* 시알리다제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 6에 제시된다. *비브리오 콜레라* 시알리다제의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 36에 제시되고, *비브리오 콜레라* 시알리다제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 37에 제시된다.
- [0052] 특정 실시양태에서, 시알리다제-항-PD-1 융합 단백질의 시알리다제 부분은 돌연변이 시알리다제, 예를 들어 재조합 돌연변이 인간 시알리다제이다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 상응하는(또는 주형) 야생형 인간 시알리다제의 효소 활성의 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 100% 또는 100% 이상을 갖는다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 상응하는 야생형 인간 시알리다제와 동일한 기질 특이성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 상응하는 야생형 인간 시알리다제와는 상이한 기질 특이성을 갖는다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 α2,3, α2,6 및/또는 α2,8 연결을 절단할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 α2,3 및 α2,8 연결을 절단시킬 수 있다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 포유동물 세포, 예를 들어 HEK293 세포, CHO 세포, 뮤린 골수종 세포(NS0, Sp2/0) 또는 인간 섬유육종 세포(HT-1080), 예컨대 HEK293 세포 에서 재조합 돌연변이 인간 시알리다제의 발현 수율은 상응하는 야생형 인간 시알리다제 발현 수율의 약 10%, 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900% 또는 약 1,000% 초과이다.
- [0055] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 상응하는 야생형 인간 시알리다제의 효소 활성의 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 100% 또는 100% 초과를 갖고, 포유동물 세포, 예를 들어 HEK293 세포에서 재조합 돌연변이 인간 시알리다제의 발현 수율은 상응하는 야생형 인간 시알리다제의 발현 수율의 약 10%, 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900% 또는 약 1,000% 초과이다.
- [0056] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제의 아미노산 서열은 상응하는 야생형 인간 시알리다제의 아미노산 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0057] **1. 시스템인 잔기의 치환**
- [0058] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 적어도 1개의 시스템인(cys, C) 잔기의 치환을 추가로 포함한다. 시알리다제에서 특정한 시스템인 잔기가 단백질 응집의 결과로서 기능적 단백질의 발현을 억제할 수 있음이 발견되었다. 따라서, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 유리 시스템을 제거하기 위해 적어도 1개의 돌연변이를 함유한다(예: Neu1(SEQ ID NO: 7)의 경우, 예를 들어 C111, C117, C171, C183, C218, C240, C242, 및 C252 중 1개 이상의 돌연변이; Neu2(SEQ ID NO: 1)의 경우, 예를 들어 C125, C196, C219, C272, C332, 및 C352 중 1개 이상의 돌연변이; Neu3(SEQ ID NO: 8)의 경우, 예를 들어 C7, C90, C99,

C106, C127, C136, C189, C194, C226, C242, C250, C273, C279, C295, C356, C365, C368, C384, C383, C394, 및 C415 중 1개 이상의 돌연변이; 및 Neu4(SEQ ID NO: 10)의 경우, 예를 들어 C88, C125, C126, C186, C191, C211, C223, C239, C276, C437, C453, C480, 및 C481 중 1개 이상의 돌연변이). 유리 시스테인은 임의의 아미노산으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 유리 시스테인은 세린(ser, S), 이소류신(iso, I), 발린(val, V), 페닐알라닌(phe, F), 류신(leu, L) 또는 알라닌(ala, A)으로 치환된다. Neu2에서 예시적인 시스테인 치환에는 C125A, C125I, C125S, C125V, C196A, C196L, C196V, C272S, C272V, C332A, C332S, C332V, C352L, 및 C352V가 포함된다.

[0059] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 2개 이상의 시스테인 치환을 포함한다. Neu2에서 예시적인 이중 또는 삼중 시스테인 치환에는 C125S 및 C332S; C272V 및 C332A; C272V 및 C332S; C332A 및 C352L; C125S 및 C196L; C196L 및 C352L; C196L 및 C332A; C332A 및 C352L; 및 C196L, C332A 및 C352L이 포함된다.

[0060] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 Neu2 시알리다제이고, 치환 C322A 및 C352L(SEQ ID NO: 5)을 포함한다.

[0061] 특정 실시양태에서, 시알리다제는 인간 시알리다제, 예를 들어 Neu2 또는 Neu3에 전형적으로 존재하는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 시스테인에서 아미노산 치환을 함유한다.

[0062] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 1에 나열된 치환 또는 치환의 조합에 상응하는 치환 또는 치환의 조합(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)을 포함한다.

표 1

[0063]

치환(들)
C125A
C125I
C125S
C125V
C196A
C196L
C196V
C272S
C272V
C332A
C332S
C332V
C352L
C352V
C125S + C332S
C272V + C332A
C272V + C332S
C332A + C352L
C125S + C196L
C196L + C352L
C196L + C332A
C196L + C332A + C352L

[0064] **2. pI를 증가시키고/거나 소수성을 감소시키기 위한 잔기의 치환**

[0065] 단백질의 등전점(pI)은 순전하가 0일 때의 pH이다. pI는 또한 일반적으로 단백질이 최소의 용해도를 가질 때의 pH를 나타내며, 이는 단백질을 발현하고 정제하는 능력에 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로, 단백질은 그 pI가 용액의 pH보다 2 단위 넘게 높은 경우에 양호한 용해도를 갖는다. 인간 Neu2는 7.5의 예측된 pI를 갖는다. 따라서, 인간 Neu2는 중성 pH 근처에서 최소의 용해도를 가지며, 발현 및 생리학적 시스템이 중성 pH에 있기 때문에 이는 바람직하지 않다. 대조적으로, 양호한 용해도 및 재조합 발현을 나타내는 *살모넬라 티피무리움*(St-시알리다제)으로부터의 시알리다제는 9.6의 pI를 갖는다. 따라서, 인간 Neu2 또는 다른 인간 시알리다제의 발현을 증가시키기 위해, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 1개 이상의 아미노산 치환(들)을 함유하도록 설계될 수 있고, 치환(들)은 치환이 없는 시알리다제에 비해 시알리다제의 pI를 증가시킨다. 추가로, 시알리다제의 표면 상

에서 소수성 아미노산의 수를 감소시키면, 예를 들어 응집을 감소시킴으로써 시알리다제의 발현을 개선시킬 수 있다. 따라서, 인간 Neu2 또는 다른 인간 시알리다제의 발현을 증가시키기 위해, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 1개 이상의 아미노산 치환(들)을 함유하도록 설계될 수 있고, 치환(들)은 치환(들)이 없는 시알리다제에 비해 시알리다제의 표면의 소수성을 감소시킨다.

[0066] 따라서, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하고, 치환은 치환이 없는 시알리다제에 비해 시알리다제의 등전점(pI)을 증가시키고/거나 시알리다제의 소수성을 감소시킨다. 이는 1개 이상의 하전된 아미노산, 예를 들어 양으로 또는 음으로 하전된 아미노산을 재조합 시알리다제에 도입시킴으로써 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산 치환은 하전된 아미노산, 예를 들어 양으로 하전된 아미노산, 예컨대 리신(lys, K), 히스티딘(his, H), 또는 아르기닌(arg, R) 또는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대 아스파르트산(asp, D) 또는 글루탐산(glu, E)으로의 치환이다. 특정 실시양태에서, 아미노산 치환은 리신 잔기로의 치환이다. 특정 실시양태에서, 치환은 시알리다제의 pI를 약 7.75, 약 8, 약 8.25, 약 8.5, 약 8.75, 약 9, 약 9.25, 약 9.5, 또는 약 9.75로 증가시킨다.

[0067] 특정 실시양태에서, 아미노산 치환은 표면 노출된 D 또는 E 아미노산에서, 나선 또는 루프에서, 또는 St-시알리다제의 상응하는 위치에 K 또는 R를 갖는 위치에서 발생한다. 특정 실시양태에서, 아미노산 치환은 촉매 부위로부터 멀리 있거나 또는 달리 촉매작용에 관여하지 않는 아미노산, 다른 인간 Neu 단백질로 또는 St-시알리다제 또는 클로스트리디움(*Clostridium*) NanH로 보존되지 않은 아미노산 또는 기능에 중요한 도메인(예: Asp-box 또는 베타 가닥)에 위치하지 않는 아미노산에서 발생한다.

[0068] 치환이 없는 시알리다제에 비해 시알리다제의 등전점(pI)을 증가시키고/거나 시알리다제의 소수성을 감소시키는 Neu2에서의 예시적인 아미노산 치환에는 A2E, A2K, D215K, V325E, V325K, E257K, 및 E319K가 포함된다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 예를 들어 A2K 및 V325E, A2K 및 V325K, E257K 및 V325K, A2K 및 E257K, 및 E257K 및 A2K 및 V325K를 비롯하여 2개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0069] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 2에 나열된 치환 또는 치환의 조합에 상응하는 치환 또는 치환의 조합(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)을 포함한다.

표 2

[0070]

치환(들)
A2K
E72K
D215K
E257K
V325K
A2K + E257K
A2K + V325E
A2K + V325K
E257K + V325K

[0071] 3. N-말단 펩티드 및 N- 또는 C-말단 치환의 부가

[0072] 인간 시알리다제의 N-말단에 2개 이상의 아미노산의 펩티드 서열의 부가가 시알리다제의 발현 및/또는 활성을 개선시킬 수 있다는 것이 발견되었다. 특정 실시양태에서, 펩티드는 적어도 2개 아미노산 길이, 예를 들어 2 내지 20, 2 내지 10, 2 내지 5, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 아미노산 길이이다. 특정 실시양태에서, 펩티드는 나선을 형성할 수 있거나 또는 형성하는 경향을 갖는다.

[0073] 마우스에서, 흉선에서 발견되는 Neu2 이소형(유형 B)은 골격근에서 발견되는 Neu2의 표준 이소형에 존재하지 않는 6개의 아미노산을 함유한다. 본원에서 특정 실시양태에서, 마우스 흉선 Neu2 이소형의 N-말단의 6개 아미노산, MEDLRP(SEQ ID NO: 4), 또는 그의 변이체는 인간 Neu, 예를 들어 인간 Neu2에 부가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 시알리다제의 N-말단 아미노산과 공유 회합된 적어도 2개 아미노산 잔기 길이의 펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 시알리다제의 N-말단 아미노산과 공유 회합된 펩티드 MEDLRP(SEQ ID NO: 4) 또는 EDLRP(SEQ ID NO: 3)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 펩티드, 예를 들어 MEDLRP(SEQ ID NO: 4) 또는 EDLRP(SEQ ID NO: 3)와 나머지 시알리다제 사이에 위치한 절단 부위, 예를 들어 단백질분해 절단 부위를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서,

펩티드, 예를 들어 MEDLRP(SEQ ID NO: 4) 또는 EDLRP(SEQ ID NO: 3)는 나머지 시알리다제로부터 번역 후 절단될 수 있다.

[0074] N-말단 부가에 대해 대안으로 또는 그와 조합하여, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제의 12개 아미노산 N-말단 영역 중 1~5개의 아미노산이 제거될 수 있고, 예를 들어 N-말단 메티오닌이 제거될 수 있다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제가 Neu2인 경우, N-말단 메티오닌이 제거될 수 있거나, 처음 5개의 아미노산(MASLP; SEQ ID NO: 12)이 제거될 수 있거나, 또는 2번째 내지 4번째 아미노산(ASLP; SEQ ID NO: 13)이 제거될 수 있다.

[0075] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제의 12개 아미노산 N-말단 영역 중 1~5개의 아미노산은 MEDLRP(SEQ ID NO: 4), EDLRP(SEQ ID NO: 3) 또는 TVEKSVVF(SEQ ID NO: 14)로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제가 Neu2인 경우, 아미노산 MASLP(SEQ ID NO: 12), ASLP(SEQ ID NO: 13) 또는 M은 MEDLRP(SEQ ID NO: 4), EDLRP(SEQ ID NO: 3) 또는 TVEKSVVF(SEQ ID NO: 14)로 치환된다.

[0076] 인간 시알리다제는 중심축 주변에서 환상으로 배열된 6개의 블레이드형 b-시트를 특징으로 하는 b-프로펠러 구조를 갖는다. 일반적으로, N- 및 C-말단 블레이드들 사이를 비롯하여 b-프로펠러의 블레이드들 사이의 소수성 상호작용은 안정성을 증가시킨다. 따라서, 인간 Neu2 또는 다른 인간 시알리다제의 발현을 증가시키기 위해, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 시알리다제의 N- 및 C-말단 P-프로펠러 블레이드들 사이의 소수성 상호작용 및/또는 수소 결합을 증가시키는 아미노산 치환을 포함하도록 설계될 수 있다.

[0077] 따라서, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 적어도 1개의 야생형 아미노산 잔기의 치환을 포함하며, 치환은 치환이 없는 시알리다제에 비해 시알리다제의 N- 및 C-말단 사이의 소수성 상호작용 및/또는 수소 결합을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 야생형 아미노산은 아스파라긴(asn, N), 리신(lys, K), 티로신(tyr, Y), 페닐알라닌(phe, F) 또는 트립토판(trp, W)으로 치환된다. N- 및 C-말단 사이의 소수성 상호작용 및/또는 수소 결합을 증가시키는 Neu2에서의 예시적인 치환에는 L4N, L4K, V6Y, L7N, L4N 및 L7N, L4N 및 V6Y 및 L7N, V12N, V12Y, V12L, V6Y, V6F, 또는 V6W가 포함된다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 V6Y 치환을 포함한다.

[0078] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 상기 치환의 조합을 포함한다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 인간 Neu2 시알리다제는 N-말단에서 추가의 아미노산 MEDLRP(SEQ ID NO: 4), EDLRP(SEQ ID NO: 3) 또는 TVEKSVVF(SEQ ID NO: 14)를 포함할 수 있고, 조합하여 적어도 1개의 L4N, L4K, V6Y, L7N, L4N 및 L7N, L4N 및 V6Y 및 L7N, V12N, V12Y, V12L, V6Y, V6F 또는 V6W 치환을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 Neu2 시알리다제의 아미노산 MASLP(SEQ ID NO: 12), ASLP(SEQ ID NO: 13) 또는 M은 MEDLRP(SEQ ID NO: 4), EDLRP(SEQ ID NO: 3) 또는 TVEKSVVF(SEQ ID NO: 14)로 대체되고, 재조합 돌연변이 인간 Neu2 시알리다제는 적어도 1개의 L4N, L4K, V6Y, L7N, L4N 및 L7N, L4N 및 V6Y 및 L7N, V12N, V12Y, V12L, V6Y, V6F 또는 V6W 치환 또한 포함한다.

[0079] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 3에 나열된 돌연변이 또는 돌연변이의 조합에 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이의 조합을 포함한다(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치).

표 3

[0080]

돌연변이(들)
N-말단에서 M을 EDLRP(SEQ ID NO: 3)로 치환
N-말단에서 M을 MEDLRP(SEQ ID NO: 4)로 치환
N-말단에서 MEDLRP(SEQ ID NO: 4)를 삽입
N-말단에서 MASLP(SEQ ID NO: 12)를 MEDLRP(SEQ ID NO: 4)로 치환
L4N
V6Y
L7N
V6F
V6W

[0081] 추가로, 특정 실시양태에서, 시알리다제는 시알리다제의 N-말단에서 N-말단 메티오닌의 치환 또는 결실을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 1에 상응하는 위치

에서 메티오닌 잔기의 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 야생형 인간 Neu2의 위치 1에 상응하는 위치에서 메티오닌은 알라닌(M1A) 또는 아스파르트산(M1D)으로 치환된다. 다른 실시양태에서, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 1에 상응하는 위치에서 메티오닌 잔기의 결실(Δ M1)을 포함한다.

[0082] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 4에 나열된 치환 또는 치환의 조합에 상응하는 치환 또는 치환의 조합(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)을 포함한다.

표 4

[0083]

돌연변이(들)	
	M1, V6Y, I187K의 결실
	M1R, V6Y, I187K
	M1H, V6Y, I187K
	M1K, V6Y, I187K
	M1D, V6Y, I187K
	M1T, V6Y, I187K
	M1N, V6Y, I187K
	M1Q, V6Y, I187K
	M1G, V6Y, I187K
	M1A, V6Y, I187K
	M1V, V6Y, I187K
	M1L, V6Y, I187K
	M1F, V6Y, I187K
	M1Y, V6Y, I187K

[0084] **4. 단백질분해성 절단을 감소시키기 위한 잔기의 대체**

[0085] 특정 시알리다제(예: 인간 Neu2)는 프로테아제(예: 트립신)에 의해 절단되기 쉬운 것으로 밝혀졌다. 그 결과, 시알리다제의 단백질분해성 절단은 재조합 단백질 생산, 수확, 정제 또는 제형화 동안, 대상체에게 투여하는 동안 또는 대상체에게 투여한 후에 일어날 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 적어도 하나의 야생형 아미노산 잔기의 치환을 포함하며, 여기서 치환은 치환이 없는 시알리다제에 비해 프로테아제(예: 트립신)에 의한 시알리다제의 절단을 감소시킨다.

[0086] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제와 프로테아제(예: 트립신)의 인큐베이션은 동일한 조건에서 프로테아제와 함께 인큐베이션할 때 상응하는 야생형 시알리다제의 단백질분해성 절단의 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 40% 또는 약 40% 내지 약 50%가 된다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제와 프로테아제(예: 트립신)의 인큐베이션은 동일한 조건에서 프로테아제와 함께 인큐베이션할 때 상응하는 야생형 시알리다제의 단백질분해성 절단의 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만이 된다. 단백질분해성 절단은 예를 들어 본원의 실시예 4에 기재된 바와 같은 SDS-PAGE를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 검정될 수 있다.

[0087] 단백질분해 절단에 대한 저항성을 증가시키는 예시적인 치환은 다음을 포함한다: (i) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기의 치환, 예를 들어, 시스테인(A242C), 페닐알라닌(A242F), 글리신(A242G), 히스티딘(A242H), 이소류신(A242I), 리신(A242K), 류신(A242L), 메티오닌(A242M), 아스파라긴(A242N), 글루탐산(A242Q), 아르기닌(A242R), 세린(A242S), 발린(A242V), 트립토판(A242W) 또는 티로신(A242Y)에 의한 치환; (ii) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 243에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기의 치환, 예를 들어 글루탐산(R243E), 히스티딘(R243H), 아스파라긴(R243N), 글루타민(R243Q) 또는 리신(R243K)에 의한 치환; (iii) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 244에 상응하는 위치에서 발린 잔기의 치환, 예를 들어 이소류신(V244I), 리신(V244K) 또는 프롤린(V244P)에 의한 치환 ; 또는 (iv) 전술한 것의 조합. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 A242C, A242F, A242Y 및 A242W로부터 선택되는 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 5에 열거된 치환 또는 치환의 조합에 상응하는 치환 또는 치환의 조합을 포함한다(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치).

표 5

[0088]

야생형 인간 Neu2 (SEQ ID NO: 1) 아미노산	지정된 위치(들)에서 예시적인 치환(들)
A242	C, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W, Y
R243	E, H, N, Q, K
V244	I, K, P

[0089]

단백질분해성 절단에 대한 저항성을 증가시키는(및/또는 발현 수율 및/또는 효소 활성을 증가시키는) 추가의 예시적인 치환은 하기를 포함한다: (i) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 240에 상응하는 위치에서 류신 잔기의 치환, 예를 들어, 아스파르트산(L240D), 아스파라긴(L240N) 또는 티로신(L240Y)에 의한 치환; (ii) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 213에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기의 치환, 예를 들어, 시스테인(A213C), 아스파라긴(A213N), 세린(A213S) 또는 트레오닌(A213T)에 의한 치환; (iii) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 241에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기의 치환, 예를 들어, 알라닌(R241A), 아스파르트산(R241D), 류신(R241L), 글루타민(R241Q) 또는 티로신(R241Y)에 의한 치환; (iv) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 258에 상응하는 위치에서 세린 잔기의 치환, 예를 들어 시스테인(S258C)에 의한 치환; (v) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 260에 상응하는 위치에서 류신 잔기의 치환, 예를 들어 아스파르트산(L260D), 페닐알라닌(L260F), 글루타민(L260Q) 또는 트레오닌(L260T)에 의한 치환; (vi) 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)의 위치 265에 상응하는 위치에서 발린 잔기의 치환, 예를 들어 페닐알라닌(V265F)에 의한 치환; 또는 (vii) 전술한 것의 조합. 특정 실시양태에서, 이들 위치에서의 치환 또는 치환의 조합은 시알리다제에서 2차 구조 요소 사이(예를 들어, α-나선과 가장 가까운 β-시트 사이)의 소수성 및/또는 방향족 상호작용을 개선하여 구조를 안정화하고 단백질분해성 절단에 대한 저항성을 향상시킬 수 있다는 점이 고려된다.

[0090]

특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 시알리다제는 위치 L240에서 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 시알리다제는 위치 (i) A213 및 A242, (ii) A213, A242 및 S258, (iii) L240 및 L260, (iv) R241 및 A242, (v) A242 및 L260, (vi) A242 및 V265, 또는 (vii) L240 및 A242에서 돌연변이의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 (i) A213C, A242F 및 S258C, (ii) A213C 및 A242F, (iii) A213T 및 A242F, (iv) R241Y 및 A242F 및 (v) L240Y 및 A242F를 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 6에 열거된 치환 또는 치환의 조합에 상응하는 치환 또는 치환의 조합을 포함한다(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치).

표 6

[0091]

치환(들)
A242C, V244P
A242R, V244R
A242R, V244H
A242Y, V244P
A242T, V244P
A242N, V244P
A213C, A242F
A213S, A242F
A213T, A242F
A213N, A242F
A213C, A242F, S258C
A242F, L260F
A242F, V265F
L240Y
L240Y, L260F
L240D, L260T
L240N, L260T
L240N, L260D
L240N, L260Q
L240Y, A242F
R241A, A242F

R241Y, A242F

[0092] 5. 기타 치환

[0093] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 하기 치환 중 적어도 하나를 포함한다: I187K, A328E, K370N 또는 H210N. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 Neu2는 아미노산 GDYDAPTHQVQW(SEQ ID NO: 15)의 아미노산 SMDQGSTW(SEQ ID NO: 16) 또는 STDGGKTW(SEQ ID NO: 17)로의 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 Neu2는 아미노산 PRPPAPEA(SEQ ID NO: 18)의 아미노산 QTPLEAAC(SEQ ID NO: 19)로의 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 Neu2는 아미노산 NPRPPAPEA(SEQ ID NO: 20)의 아미노산 SQNDGES(SEQ ID NO: 21)로의 치환을 포함한다.

[0094] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 V212, A213, Q214, D215, T216, L217, E218, C219, Q220, V221, A222, E223, V224, E225 또는 T225에 상응하는 위치에 적어도 하나의 치환을 포함한다.

[0095] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 7에서 확인된 위치(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)에서 아미노산 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 표 7에서 확인된 아미노산 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 시알리다제는 표 7에서 확인된 임의의 아미노산 치환의 조합을 포함한다.

표 7

야생형 인간 Neu2 (SEQ ID NO: 1) 아미노산	특정 위치(들)에서 예시적인 치환(들)
M1	D
L4	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
P5	G
V6	Y
L7	F, Y, S, I, T 또는 N
K9	D
V12	L, A, P, V, N, D 또는 H
F13	S, N, R, K, T, G, D, E 또는 A
I22	S, N, R, K, T, G, D, E, A, Y, L, F, P, V, I 또는 H
A24	S, N, R, K, T, G, D, E, A, Y, L, F, P, V, I 또는 H
L34	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
A36	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
A42	R 또는 D
K44	R 또는 E
K45	A, E 또는 R
L54	M
P62	H, G, N, T, S, F, I, D 또는 E
H64	F, Y, S, I, T 또는 N
Q69	H
R78	K
D80	P
P89	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D, H 또는 M
A93	E 또는 K
G107	D
Q108	H
Q112	R 또는 K
C125	Y, F 또는 L
Q126	E, F, H, I, L 또는 Y
A150	V
T156	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A, P 또는 T
F157	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A 또는 P
A158	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A, P 또는 T
V159	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A 또는 P
G160	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A, P 또는 T

P161	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A 또는 P
G162	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A, P 또는 T
H163	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A 또는 P
C164	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A, P 또는 T
L165	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, A 또는 P
R170	P
A171	G
V176	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y, V, P 또는 A
P177	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
A178	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
L184	S, N, R, K, T, G, D, E, A, F, H, I, L, P, V 또는 Y
H185	S, N, R, K, T, G, D, E 또는 A
P186	S, N, R, K, T, G, D, E, A, F, H, I, L, P, V 또는 Y
I187	S, N, R, K, T, G, D, E 또는 A
Q188	P, S, N, R, K, T, G, D, E 또는 A
R189	P
P190	F, M, A, D, G, H, N, P, R, S 또는 T
I191	M, A, D, F, H, I, L, N, P, S, T, V, Y, E, G, K 또는 R
A194	S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
A213	C, N, S 또는 T
L217	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y 또는 V
C219	R, N, D, C, G, H, I, L, F, S, Y 또는 V
A222	D
E225	P
H239	P
L240	D, N 또는 Y
R241	A, D, L, Q 또는 Y
A242	C, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, V, W 또는 Y
V244	I 또는 P
T249	A
D251	G
E257	P
S258	C
L260	D, F, Q 또는 T
V265	F
Q270	S, T, A, H, P 또는 F
G271	S, N, R, K, T, G, D, E 또는 A
C272	S, N, R, K, T, G, D, E, A, C, H, Y, F, H, L, P 또는 V
W292	R
S301	A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, T, V, W, Y, C 또는 R
W302	A, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, Y 또는 K
E319	D
V325	F, Y, S, I, T, N, A, D, H, L, P 또는 V
L326	F, Y, S, I, T, N, A, D, H, L, P 또는 V
L327	F, Y, S, I, T, N, A, D, H, L, P 또는 V
C332	A, D, G, H, N, P, R, S 또는 T
Y359	A 또는 S
V363	R, S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 또는 H
L365	K, Q, F, Y, S, I, T, N, A, D, H, L, P 또는 V

[0097]

예를 들어, 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 하기를 포함한다: (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 5에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기(P5)의 치환; (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 리신 잔기(K9)의 치환; (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A42)의 치환; (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 44에 상응하는 위치에서 리신 잔기(K44)의 치환; (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 45에 상응하는 위치에서 리신 잔기(K45)의 치환; (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 54에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L54)의

치환; (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기(P62)의 치환; (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 69에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q69)의 치환; (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 78에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기(R78)의 치환; (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 80에 상응하는 위치에서 아스파르트산 잔기(D80)의 치환; (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A93)의 치환; (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 107에 상응하는 위치에서 글리신 잔기(G107)의 치환; (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 108에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q108)의 치환; (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 112에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q112)의 치환; (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 125에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기(C125)의 치환; (p) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q126)의 치환; (q) 야생형 인간 Neu2의 위치 150에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A150)의 치환; (r) 야생형 인간 Neu2의 위치 164에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기(C164)의 치환; (s) 야생형 인간 Neu2의 위치 170에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기(R170)의 치환; (t) 야생형 인간 Neu2의 위치 171에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A171)의 치환; (u) 야생형 인간 Neu2의 위치 188에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q188)의 치환; (v) 야생형 인간 Neu2의 위치 189에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기(R189)의 치환; (w) 야생형 인간 Neu2의 위치 213에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A213)의 치환; (x) 야생형 인간 Neu2의 위치 217에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L217)의 치환; (y) 야생형 인간 Neu2의 위치 225에 상응하는 위치에서 글루탐산 잔기(E225)의 치환; (z) 야생형 인간 Neu2의 위치 239에 상응하는 위치에서 히스티딘 잔기(H239)의 치환; (aa) 야생형 인간 Neu2의 위치 240에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L240)의 치환; (bb) 야생형 인간 Neu2의 위치 241에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기(R241)의 치환; (cc) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기(A242)의 치환; (dd) 야생형 인간 Neu2의 위치 244에 상응하는 위치에서 발린 잔기(V244)의 치환; (ee) 야생형 인간 Neu2의 위치 249에 상응하는 위치에서 트레오닌 잔기(T249)의 치환; (ff) 야생형 인간 Neu2의 위치 251에 상응하는 위치에서 아스파르트산 잔기(D251)의 치환; (gg) 야생형 인간 Neu2의 위치 257에 상응하는 위치에서 글루탐산 잔기(E257)의 치환; (hh) 야생형 인간 Neu2의 위치 258에 상응하는 위치에서 세린 잔기(S258)의 치환; (ii) 야생형 인간 Neu2의 위치 260에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L260)의 치환; (jj) 야생형 인간 Neu2의 위치 265에 상응하는 위치에서 발린 잔기(V265)의 치환; (kk) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기(Q270)의 치환; (ll) 야생형 인간 Neu2의 292번 위치에 상응하는 위치의 트립토판 잔기(W292)의 치환; (mm) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세린 잔기(S301)의 치환; (nn) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기(W302)의 치환; (oo) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 발린 잔기(V363)의 치환; 또는 (pp) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기(L365)의 치환; 또는 임의의 상기 치환의 조합. 예를 들어, 시알리다제는 K9, A42, P62, A93, Q216, A242, Q270, S301, W302, V363 또는 L365의 치환, 또는 임의의 상기 치환의 조합을 포함할 수 있다.

[0098]

특정 실시양태에서, 시알리다제에서: (a) 야생형 인간 Neu2의 위치 5에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기가 히스티딘(P5H)으로 치환되거나; (b) 야생형 인간 Neu2의 위치 9에 상응하는 위치에서 리신 잔기가 아스파르트산(K9D)으로 치환되거나; (c) 야생형 인간 Neu2의 위치 42에 상응하는 위치의 알라닌 잔기가 아르기닌(A42R) 또는 아스파르트산(A42D)으로 치환되거나; (d) 야생형 인간 Neu2의 위치 44에 상응하는 위치에서 리신 잔기가 아르기닌(K44R) 또는 글루탐산(K44E)으로 치환되거나; (e) 야생형 인간 Neu2의 위치 45에 상응하는 위치에서 리신 잔기가 알라닌(K45A), 아르기닌(K45R) 또는 글루탐산(K45E)으로 치환되거나; (f) 야생형 인간 Neu2의 위치 54에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 메티오닌(L54M)으로 치환되거나; (g) 야생형 인간 Neu2의 위치 62에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기가 아스파라긴(P62N), 아스파르트산(P62D), 히스티딘(P62H), 글루탐산(P62E), 글리신(P62G), 세린(P62S) 또는 트레오닌(P62T)으로 치환되거나; (h) 야생형 인간 Neu2의 위치 69에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 히스티딘(Q69H)으로 치환되거나; (i) 야생형 인간 Neu2의 위치 78에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기가 리신(R78K)으로 치환되거나; (j) 야생형 인간 Neu2의 위치 80에 상응하는 위치에서 아스파르트산 잔기가 프롤린(D80P)으로 치환되거나; (k) 야생형 인간 Neu2의 위치 93에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 글루탐산(A93E) 또는 리신(A93K)으로 치환되거나; (l) 야생형 인간 Neu2의 위치 107에 상응하는 위치에서 글리신 잔기가 아스파르트산(G107D)으로 치환되거나; (m) 야생형 인간 Neu2의 위치 108에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 히스티딘(Q108H)으로 치환되거나; (n) 야생형 인간 Neu2의 위치 112에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 아르기닌(Q112R) 또는 리신(Q112K)으로 치환되거나; (o) 야생형 인간 Neu2의 위치 125에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기가 류신(C125L)으로 치환되거나; (p) 야생형 인간 Neu2의 위치 126에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 류신(Q126L), 글루탐산(Q126E), 페닐알라닌(Q126F), 히스티딘(Q126H), 이소류신(Q126I) 또는 티로신(Q126Y)으로 치환되거나; (q) 야생형 인간 Neu2의 위치 150에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 발린(A150V)으로 치환되거나; (r) 야생형 인간 Neu2의 위치 164에 상응하는 위치에서 시스테인 잔기가 글리신(C164G)으로 치

환되거나; (s) 야생형 인간 Neu2의 위치 170에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기가 프롤린(R170P)으로 치환되거나; (t) 야생형 인간 Neu2의 위치 171에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 글리신(A171G)으로 치환되거나; (u) 야생형 인간 Neu2의 위치 188에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 프롤린(Q188P)으로 치환되거나; (v) 야생형 인간 Neu2의 위치 189에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기가 프롤린(R189P)으로 치환되거나; (w) 야생형 인간 Neu2의 위치 213에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 시스테인(A213C), 아스파라긴(A213N), 세린(A213S) 또는 트레오닌(A213T)으로 치환되거나; (x) 야생형 인간 Neu2의 위치 217에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 알라닌(L217A) 또는 발린(L217V)으로 치환되거나; (y) 야생형 인간 Neu2의 위치 249에 상응하는 위치에서 트레오닌 잔기가 알라닌(T249A)으로 치환되거나; (z) 야생형 인간 Neu2의 위치 251에 상응하는 위치에서 아스파르트산 잔기가 글리신(D251G)으로 치환되거나; (aa) 야생형 인간 Neu2의 위치 225에 상응하는 위치에서 글루탐산 잔기가 프롤린(E225P)으로 치환되거나; (bb) 야생형 인간 Neu2의 위치 239에 상응하는 위치에서 히스티딘 잔기가 프롤린(H239P)으로 치환되거나; (cc) 야생형 인간 Neu2의 위치 240에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 아스파르트산(L240D), 아스파라긴(L240N) 또는 티로신(L240Y)으로 치환되거나; (dd) 야생형 인간 Neu2의 위치 241에 상응하는 위치에서 아르기닌 잔기가 알라닌(R241A), 아스파르트산(R241D), 류신(R241L), 글루타민(R241Q) 또는 티로신(R241Y)으로 치환되거나; (ee) 야생형 인간 Neu2의 위치 242에 상응하는 위치에서 알라닌 잔기가 시스테인(A242C), 페닐알라닌(A242F), 글리신(A242G), 히스티딘(A242H), 이소류신(A242I), 리신(A242K), 류신(A242L), 메티오닌(A242M), 아스파라긴(A242N), 글루타민(A242Q), 아르기닌(A242R), 세린(A242S), 발린(A242V), 트립토판(A242W), 또는 티로신(A242Y)으로 치환되거나; (ff) 야생형 인간 Neu2의 위치 244에 상응하는 위치에서 발린 잔기가 이소류신(V244I), 리신(V244K) 또는 프롤린(V244P)으로 치환되거나; (gg) 야생형 인간 Neu2의 위치 257에 상응하는 위치에서 글루탐산 잔기가 프롤린(E257P)으로 치환되거나; (hh) 위치 258에 상응하는 위치에서 세린 잔기가 시스테인(S258C)으로 치환되거나; (ii) 야생형 인간 Neu2의 위치 260에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 아스파르트산(L260D), 페닐알라닌(L260F), 글루타민(L260Q) 또는 트레오닌(L260T)으로 치환되거나; (jj) 야생형 인간 Neu2의 위치 265에 상응하는 위치에서 발린 잔기가 페닐알라닌(V265F)으로 치환되거나; (kk) 야생형 인간 Neu2의 위치 270에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기가 알라닌(Q270A), 히스티딘(Q270H), 페닐알라닌(Q270F), 프롤린(Q270P), 세린(Q270S) 또는 트레오닌(Q270T)으로 치환되거나; (ll) 야생형 인간 Neu2의 위치 292에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기가 아르기닌(W292R)으로 치환되거나; (mm) 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세린 잔기가 알라닌(S301A), 아스파르트산(S301D), 글루탐산(S301E), 페닐알라닌(S301F), 글리신(S301G), 히스티딘(S301H), 이소류신(S301I), 리신(S301K), 류신(S301L), 메티오닌(S301M), 아스파라긴(S301N), 프롤린(S301P), 글루타민(S301Q), 아르기닌(S301R), 트레오닌(S301T), 발린(S301V), 트립토판(S301W) 또는 티로신(S301Y)으로 치환되거나; (nn) 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기가 알라닌(W302A), 아스파르트산(W302D), 글루탐산(W302E), 페닐알라닌(W302F), 글리신(W302G), 히스티딘(W302H), 이소류신(W302I), 리신(W302K), 류신(W302L), 메티오닌(W302M), 아스파라긴(W302N), 프롤린(W302P), 글루타민(W302Q), 아르기닌(W302R), 세린(W302S), 트레오닌(W302T), 발린(W302V), 또는 티로신(W302Y)으로 치환되거나; (oo) 야생형 인간 Neu2의 위치 363에 상응하는 위치에서 발린 잔기가 아르기닌(V363R)으로 치환되거나; 또는 (pp) 야생형 인간 Neu2의 위치 365에 상응하는 위치에서 류신 잔기가 글루타민(L365Q), 히스티딘(L365H), 이소류신(L365I), 리신(L365K) 또는 세린(L365S)으로 치환되거나; 또는 시알리다제는 임의의 상기 치환의 조합을 포함한다. 예를 들어, 시알리다제는 K9D, A42R, P62G, P62N, P62S, P62T, D80P, A93E, Q126H, Q126Y, R189P, H239P, A242T, Q270A, Q270S, Q270T, S301A, S301R, W302K, W302R, V363R 및 L365I로부터 선택된 치환 또는 임의의 상기 치환의 조합을 포함할 수 있다.

[0099] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 야생형 인간 Neu2의 위치 184에 상응하는 위치에서 류신 잔기의 결실(≧L184), 야생형 인간 Neu2의 위치 185에 상응하는 위치에서 히스티딘 잔기의 결실(≧H185), 야생형 인간 Neu2의 위치 186에 상응하는 위치에서 프롤린 잔기의 결실(≧P186), 야생형 인간 Neu2의 위치 187에 상응하는 위치에서 이소류신 잔기의 결실(≧I187), 및 야생형 인간 Neu2의 위치 184에 상응하는 위치에서 글루타민 잔기의 결실(≧Q188), 또는 임의의 상기 결실의 조합을 포함한다.

[0100] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 야생형 인간 Neu2의 위치 216에 상응하는 위치에서 트레오닌 잔기와 야생형 인간 Neu2의 위치 217에 상응하는 위치에서 류신 잔기 사이에 삽입, 예를 들어 S, T, Y, L, F, A, P, V, I, N, D 및 H로부터 선택된 아미노산의 삽입을 포함한다.

[0101] 추가의 예시적인 시알리다제 돌연변이 및 시알리다제 돌연변이의 조합은 상세한 설명에서 "I. 재조합 인간 시알리다제"를 표제로 하는 섹션 및 실시예에서 실시예 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 포함하는 국제(PCT) 특허 출원 공개 번호 WO 2019/136167 및 상세한 설명에서 "I. 재조합 인간 시알리다제"를 표제로 하는 섹션 및 실시예 2, 3, 4 및 5의 실시예를 포함하는 국제(PCT) 특허 출원 공개 번호 WO 2021/003469 및 상세한 설명에서 "I. 재조합 인간

시알리다제"를 표제로 하는 섹션 및 실시예 2, 3, 4 및 5의 실시예를 포함하고, 2021년 7월 2일에 출원된, 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 PCT/US2021/040240에 기재되어 있다.

[0102] **6. 치환의 조합**

[0103] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 본원에서 고려되는 임의의 돌연변이의 조합을 포함한다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과の本원에서 고려되는 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다. 재조합 돌연변이 시알리다제 효소가 1~15, 1~10, 1~7, 1~6, 1~5, 1~4, 1~3, 1~2, 2~15, 2~10, 2~7, 2~6, 2~5, 2~4, 2~3, 3~15, 3~10, 3~7, 3~6, 3~5 또는 3~4개의 본원에서 고려되는 돌연변이를 포함할 수 있는 것으로 고려된다.

[0104] 예를 들어, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 M1 결실(DM1), M1A 치환, M1D 치환, V6Y 치환, K9D 치환, P62G 치환, P62N 치환, P62S 치환, P62T 치환, A93E 치환, I187K 치환, Q270A 치환, S301R 치환, W302K 치환, C332A 치환, V363R 치환, L365I 치환 또는 임의의 상기의 조합을 포함할 수 있다.

[0105] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 M1 결실(DM1), M1A 치환, M1D 치환, V6Y 치환, I187K 치환, C332A 치환 또는 임의의 상기의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 M1A 및 V6Y; M1A 및 I187K; M1A 및 C332A; M1D 및 V6Y; M1D 및 I187K; M1D 및 C332A; ΔM1 및 V6Y; ΔM1 및 I187K; ΔM1 및 C332A; V6Y 및 I187K; V6Y 및 C332A; I187K 및 C332A; M1A, V6Y, 및 I187K; M1A, V6Y, 및 C332A; M1A, I187K, 및 C332A; M1D, V6Y, 및 I187K; M1D, V6Y, 및 C332A; M1D, I187K, 및 C332A; ΔM1, V6Y, 및 I187K; ΔM1, V6Y, 및 C332A; ΔM1, I187K, 및 C332A; V6Y, I187K, 및 C332A; M1A, V6Y, I187K, 및 C332A; M1D, V6Y, I187K 및 C332A; 및 ΔM1, V6Y, I187K 및 C332A로부터 선택된 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다.

[0106] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 (i) 표 7에서 확인된 아미노산 치환, 또는 표 7에서 확인된 임의의 아미노산 치환의 조합 및 (ii) M1 결실(ΔM1), M1A 치환, M1D 치환, V6Y 치환, I187K 치환, C332A 치환 또는 임의의 상기의 조합을 포함한다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 (i) 표 7에서 확인된 아미노산 치환, 또는 표 7에서 확인된 임의의 아미노산 치환의 조합, 및 (ii) M1A 및 V6Y; M1A 및 I187K; M1A 및 C332A; M1D 및 V6Y; M1D 및 I187K; M1D 및 C332A; ΔM1 및 V6Y; ΔM1 및 I187K; ΔM1 및 C332A; V6Y 및 I187K; V6Y 및 C332A; I187K 및 C332A; M1A, V6Y 및 I187K; M1A, V6Y 및 C332A; M1A, I187K 및 C332A; M1D, V6Y 및 I187K; M1D, V6Y 및 C332A; M1D, I187K 및 C332A; ΔM1, V6Y 및 I187K; ΔM1, V6Y 및 C332A; ΔM1, I187K 및 C332A; V6Y, I187K 및 C332A; M1A, V6Y, I187K 및 C332A; M1D, V6Y, I187K 및 C332A; 및 ΔM1, V6Y, I187K 및 C332A로부터 선택된 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다.

[0107] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 시알리다제 효소는 하기를 포함한다: (a) M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K 및 C332A 치환; (b) M1D, V6Y, K9D, A93E, I187K, C332A, V363R 및 L365I 치환; (c) M1D, V6Y, P62N, I187K 및 C332A 치환; (d) M1D, V6Y, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (e) M1D, V6Y, P62S, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (f) M1D, V6Y, P62T, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (g) M1D, V6Y, P62N, I187K, Q270A, S301R, W302K 및 C332A 치환; (h) M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302R 및 C332A 치환; (i) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, Q270T 및 C332A 치환; (j) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, 및 C332A 치환; (k) M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 치환; (l) M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이.

[0108] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 야생형 인간 Neu2의 위치 301에 상응하는 위치에서 세 린 잔기(S301)의 치환을 야생형 인간 Neu2의 위치 302에 상응하는 위치에서 트립토판 잔기(W302)의 치환과 조합 하여 포함한다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 8의 열에 나열된 치환의 조합에 상응하는 치 환의 조합(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 하기를 포함할 수 있다: S301K 및 W302R 치환; S301K 및 W302K 치환; 또는 S301A 및 W302S 치환.

표 8

[0109]

치환들
S301A, W302R
S301A, W302S
S301A, W302T
S301K, W302S

S301N, W302S
S301T, W302S
S301T, W302T
S301T, W302R
S301A, W302A
S301K, W302R
S301K, W302T
S301N, W302T
S301K, W302K
S301P, W302R
S301P, W302S
S301P, W302T

[0110] 특정 실시양태에서, 재조합 돌연변이 인간 시알리다제는 표 9의 열에 나열된 치환의 조합에 상응하는 치환의 조합(야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 상응하는 아미노산 위치)을 포함한다.

표 9

[0111]

치환들
M1D, V6Y, P62G, I187K, C332A
M1D, V6Y, K9D, I187K, C332A, V363R, L365I
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, C332A
M1D, V6Y, K9D, I187K, C332A, V363R, L365K
M1D, V6Y, K9D, I187K, C332A, V363R, L365S
M1D, V6Y, K9D, I187K, C332A, V363R, L365Q
M1D, V6Y, K9D, I187K, C332A, V363R, L365H
M1D, V6Y, A93K, I187K, C332A
M1D, V6Y, A93E, I187K, C332A
V6Y, I187K, W292R
V6Y, G107D, I187K
V6Y, C125L
C125L, I187K
V6Y, C125L, I187K
M1D, V6Y, K45A, I187K, C332A
M1D, V6Y, Q270A, I187K, C332A
M1D, V6Y, K44R, K45R, I187K, C332A
M1D, V6Y, Q112R, I187K, C332A
M1D, V6Y, Q270F, I187K, C332A
M1D, V6Y, I187K, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, K44E, K45E, I187K, C332A
M1D, V6Y, I187K, L217V, C332A
M1D, V6Y, I187K, L217A, C332A
M1D, V6Y, K44E, K45E, I187K, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, Q112R, I187K, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, I187K, Q270A, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, K44E, K45E, Q112R, I187K, C332A
M1D, V6Y, K44E, K45E, I187K, Q270A, C332A
M1D, V6Y, K45A, I187K, Q270A, C332A
M1D, V6Y, I187K, Q270H, C332A
M1D, V6Y, I187K, Q270P, C332A
M1D, V6Y, Q112K, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62S, I187K, Q270A, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, P62T, I187K, Q270A, S301R, W302K, C332A
M1D, V6Y, P62N, I187K, Q270A, S301R, W302K, C332A
V6Y, P62H, I187K
V6Y, Q108H, I187K
M1D, V6Y, P62H, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, I187K, C332A

V6Y, P62G, I187K
M1D, V6Y, P62H, I187K
M1D, V6Y, Q108H, I187K
M1D, V6Y, P62N, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62D, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62E, I187K, C332A
V6Y, C164G, I187K, T249A
V6Y, C164G, I187K
V6Y, Q126L, I187K D251G
V6Y, L54M, Q69H, R78K, A171G, I187K
V6Y, P62T, I187K
V6Y, A150V, I187K
P5H, V6Y, P62S, I187K
V6Y, C164G, I187K
Q126Y, Q170T
Q126Y, A242F, Q270T
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126E, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126I, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126L, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126F, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126H, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, Q270S, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, Q270T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, Q270T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T, C332A
M1D, V6Y, P62G, D80P, A93E, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, R170P, I187K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, Q188P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, R189P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, E225P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, H239P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, E257P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301D, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301E, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301F, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301H, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301K, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301L, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301M, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301N, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301Q, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301R, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301V, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301W, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301Y, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302A, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302D, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302F, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302G, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302H, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302I, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302L, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302M, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302N, C332A

M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302P, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302Q, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302R, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302S, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302V, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, W302Y, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302A, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302R, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302S, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301A, W302T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301K, W302S, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301K, W302R, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301K, W302T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301N, W302S, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301N, W302T, C332A
M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K, S301T, W302R, C332A
Q126Y, Q270T
Q126Y, A242F, Q270T
M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A

[0112] 특정 실시양태에서, 제조합 돌연변이 인간 시알리다제는 SEQ ID NO: 48~63, 94, 97, 100 또는 126 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 48~63, 94, 97, 100 또는 126 중 어느 하나와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 특정 실시양태에서, 제조합 돌연변이 인간 시알리다제는 하기 아미노산 서열을 포함하며;

[0114] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFGQSAHAYRIPALLYLPGQQLLAFQAEQRX₇SX₈X₉DEHAELIVX₁₀RRGDYDAX₁₁THQVQWX₁₂AQEVVAQAX₁₃LX₁₄GHRSMNPCPL YDX₁₅QTGLFLFFIAIPX₁₆X₁₇VTEX₁₈QQLQTRANVTRLX₁₉X₂₀VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₁YREWSTFAVGPX₂₂LQLHDX₂₃X₂₄RSLVVPAY AYRKLHPX₂₅X₂₆X₂₇PIPSAFX₂₈FLSHDHGRTWARGHFVX₂₉QDTX₃₀ECQVAEVX₃₁TGEQRVVTLNARSX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅RX₃₆QAQX₃₇NX₃₈GLDFQX₃₉X₄₀QX₄₁VKKLX₄₂EPPX₄₃GX₄₄QGSVIFSPSPRSGPGSPAQX₄₅LLYTHPTHX₄₆X₄₇QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₈LLAKGSX₄₉AYSIDLQSMGTGPDGSPFLG X₅₀LYEANDYEEIX₅₁FX₅₂MFTLKQAFPAEYLPQ (SEQ ID NO: 64),

[0115] 상기 서열에서, X₁은 Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Val이거나 존재하지 않고, X₂는 Ala 또는 Lys이고, X₃은 Asn 또는 Leu이고, X₄는 Pro 또는 His이고, X₅는 Phe, Trp, Tyr 또는 Val이고, X₆은 Lys 또는 Asp이고, X₇은 Ala 또는 Arg이고, X₈은 Lys, Arg 또는 Glu이고, X₉는 Lys, Ala, Arg 또는 Glu이고, X₁₀은 Leu 또는 Met이고, X₁₁은 Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₁₂는 Gln 또는 His이고, X₁₃은 Arg 또는 Lys이고, X₁₄는 Asp 또는 Pro이고, X₁₅는 Ala, Glu 또는 Lys이고, X₁₆은 Gly 또는 Asp이고, X₁₇은 Gln 또는 His이고, X₁₈은 Gln, Arg 또는 Lys이고, X₁₉는 Ala, Cys, Ile, Ser, Val 또는 Leu이고, X₂₀은 Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu 또는 Tyr이고, X₂₁은 Ala 또는 Val이고, X₂₂는 Cys 또는 Gly이고, X₂₃은 Arg 또는 Pro이고, X₂₄는 Ala 또는 Gly이고, X₂₅는 Arg, Ile 또는 Lys이고, X₂₆은 Gln 또는 Pro이고, X₂₇은 Arg 또는 Pro이고, X₂₈은 Ala, Cys, Leu 또는 Val이고, X₂₉는 Ala, Cys, Asn, Ser 또는 Thr이고, X₃₀은 Leu, Ala, 또는 Val이고, X₃₁은 Glu 또는 Pro이고, X₃₂는 His 또는 Pro이고, X₃₃은 Leu, Asp, Asn 또는 Tyr이고, X₃₄는 Arg, Ala, Asp, Leu, Gln 또는 Tyr이고, X₃₅는 Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₃₆은 Val, Ile 또는 Lys이고, X₃₇은 Thr 또는 Ala이고, X₃₈은 Asp 또는 Gly이고, X₃₉는 Glu, Lys 또는 Pro이고, X₄₀은 Ser 또는 Cys이고, X₄₁은 Leu, Asp, Phe, Gln 또는 Thr이고, X₄₂ Val 또는 Phe이고, X₄₃은 Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser 또는 Thr이고, X₄₄는 Cys 또는 Val이고, X₄₅는 Trp 또는 Arg이고, X₄₆은 Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Thr, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₄₇은 Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 또는 Tyr

이고, X₄₈은 Lys 또는 Val이고, X₄₉는 는 Ala, Cys, Ser 또는 Val이고, X₅₀은 Cys, Leu 또는 Val이고, X₅₁은 Val 또는 Arg이고, X₅₂는 Leu, Gln, His, Ile, Lys 또는 Ser이며, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.

[0116] 특정 실시양태에서, 제조합 돌연변이 인간 시알리다제는 하기 아미노산 서열을 포함하며;

[0117] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRX₄SKKDEHAELIVLRRGDYDAX₅THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDX₆QTGTLFLFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCX₇VTSTDHGRTWSSPRDLTDAIIGPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₈QRPISAFCFSLHDHGRTWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRX₉RVQAQSTNDGLDFQESQLVKLVPPPX₁₀GCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHX₁₁X₁₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSX₁₃AYSDDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIX₁₄FX₁₅MFTLTKQAFPAEYLPQ (SEQ ID NO: 65),

[0118] 상기 사열에서, X₁은 Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Val이거나 존재하지 않고, X₂는 Phe, Trp, Tyr 또는 Val이고, X₃은 Lys 또는 Asp이고, X₄는 Arg 또는 Ala이고, X₅는 Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₆은 Ala, Glu 또는 Lys이고, X₇은 Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu, 또는 Tyr이고, X₈은 Arg, Ile 또는 Lys이고, X₉는 Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₁₀은 Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser 또는 Thr이고, X₁₁은 Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Thr, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₁₂는 Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 또는 Tyr이고, X₁₃은 Ala, Cys, Ser 또는 Val이고, X₁₄는 Val 또는 Arg이고, X₁₅는 Leu, Gln, His, Ile, Lys 또는 Ser이며, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, X₁은 Ala, Asp, Met이거나 존재하지 않고, X₂는 Tyr 또는 Val이고, X₃은 Lys 또는 Asp이고, X₄는 Arg 또는 Ala이고, X₅는 Pro, Asn, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₆은 Ala 또는 Glu이고, X₇은 Gln 또는 Tyr이고, X₈은 Ile 또는 Lys이고, X₉는 Ala 또는 Thr이고, X₁₀은 Gln, Ala 또는 Thr이고, X₁₁은 Ser, Arg 또는 Ala이고, X₁₂는 Trp, Lys 또는 Arg이고, X₁₃은 Ala 또는 Cys이고, X₁₄는 Val 또는 Arg이고, X₁₅는 Leu 또는 Ile이다.

[0119] 특정 실시양태에서, 제조합 돌연변이 인간 시알리다제는 본원에 개시된 제조합 돌연변이 인간 시알리다제 서열에 비해 보존적인 치환을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "보존적인 치환"은 구조적으로 유사한 아미노산으로의 치환을 지칭한다. 예를 들어, 보존적인 치환에는 하기 그룹 내의 것들이 포함될 수 있다: Ser 및 Cys; Leu, Ile, 및 Val; Glu 및 Asp; Lys 및 Arg; Phe, Tyr, 및 Trp; 및 Gln, Asn, Glu, Asp, 및 His. 보존적인 치환은 또한 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool) 알고리즘, BLOSUM 치환 매트릭스(예: BLOSUM 62 매트릭스) 또는 PAM 치환: p 매트릭스(예: PAM 250 매트릭스)에 의해 정의될 수 있다.

[0120] 서열 동일성은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업자의 기술 범위 내에 있는 다양한 방식으로 결정될 수 있다. 프로그램 blastp, blastn, blastx, tblastn 및 tblastx에 의해 사용되는 알고리즘을 사용하는 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool) 분석(Karlin *et al.*, (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 87:2264-2268; Altschul, (1993) J. MOL. EVOL. 36:290-300; Altschul *et al.*, (1997) NUCLEIC ACIDS RES. 25:3389-3402, 본원에 참조로 포함됨)은 서열 유사성 검색을 위해 조정된다. 서열 데이터베이스 검색의 기본 문제에 대한 논의는 Altschul *et al.*, (1994) NATURE GENETICS 6:119-129를 참조한다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 히스토그램, 설명, 정렬, 예상(즉, 데이터베이스 시퀀스에 대한 일치률 보고하기 위한 통계적 유의성 임계값), 컷오프, 매트릭스 및 필터에 대한 검색 매개변수는 기본(default) 설정이다. blastp, blastx, tblastn 및 tblastx에 의해 사용되는 기본 스코어링 매트릭스는 BLOSUM62 매트릭스이다(Henikoff *et al.*, (1992) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 89:10915-10919, 전체가 본원에 참조로 포함됨). 4개의 blastn 매개변수는 다음과 같이 조정될 수 있다. Q=10(갭 생성 페널티); R=10(갭 확장 페널티); wink=1(쿼리를 따라 모든 wink.sup.th 위치에 단어 히트(hit) 생성); 및 gapw=16(갭 정렬이 생성되는 창 폭을 설정함). 동등한 blastp 매개변수 설정은 Q=9일 수 있다. R=2; wink=1; 및 gapw=32. NCBI(National Center for Biotechnology Information) BLAST 고급 옵션 매개변수를 사용하여 검색을 수행할 수도 있다(예: -G, 갭을 여는 비용[정수]: 기본값=뉴클레오티드는 5/

단백질은 11; -E, 갭 확장 비용[정수]: 기본값=뉴클레오티드는 2/단백질은 1; -q, 뉴클레오티드 불일치에 대한 페널티[정수]: 기본값= -3; -r, 뉴클레오티드 일치에 대한 보상[정수]: 기본값=1; -e, 예상 값[실수]: 기본값 =10; -W, 단어크기[정수]: 기본값=뉴클레오티드는 11/메가블라스트는 28/ 단백질은 3; -y, 비트 단위의 블라스트 확장에 대한 드롭오프(X): 기본값=블라스트는 20/기타는 7; -X, 갭 정렬을 위한 X 드롭오프 값(비트 단위): 기본값=모든 프로그램에 대해 15, blastn에 적용되지 않음; 및 -Z, 갭 정렬을 위한 최종 X 드롭오프 값(비트 단위): blastn는 50, 기타는 25). 쌍방향 단백질 정렬을 위한 ClustalW도 사용할 수 있다(기본 매개변수에는 예를 들어 Blosom62 매트릭스 및 갭 오픈링 페널티=10 및 갭 확장 페널티=0.1이 포함될 수 있음). GCG 패키지 버전 10.0에서 사용할 수 있는 시퀀스 간의 최적 비교는 DNA 매개변수 GAP=50(갭 생성 페널티) 및 LEN=3(갭 확장 페널티)을 사용한다. Bestfit 단백질 비교에서 동등한 설정은 GAP=8 및 LEN=2이다.

[0121] **b. 항체 부분**

[0122] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 온전한 항체(예: 온전한 단일클론 항체) 또는 항체의 항원-결합 단편(예: 단일클론 항체의 항원-결합 단편)과 같은 이의 단편) 또는 온전한 항체, 항원-결합 단편, 또는 변형, 조작 또는 화학적으로 접합된 Fc 단편을 포함하는 항체의 Fc 단편(예: 단일클론 항체의 Fc 단편)을 의미하는 것으로 이해된다. 항원-결합 단편의 예는 Fab, Fab', (Fab')₂, Fv, 단일 사슬 항체(예: scFv), 미니바디 및 디아바디를 포함한다. 변형 또는 조작된 항체의 예에는 키메라 항체, 인간화 항체 및 다중특이 항체(예: 이중특이 항체)가 포함된다. 화학적으로 접합된 항체의 예에는 독소 모이어티에 접합된 항체가 있다.

[0123] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는다면, 용어 "면역글로불린 Fc 도메인"은 단독으로 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인과 조합되어 Fc 수용체에 결합할 수 있는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 지칭한다. 면역글로불린 Fc 도메인에는 예를 들어 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인이 포함될 수 있다. 면역글로불린 Fc 도메인에는 예를 들어 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인 및 면역글로불린 힌지 영역이 포함될 수 있다. 면역글로불린 힌지 영역, CH2, 및 CH3 도메인 사이의 경계는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 PROSITE 데이터베이스(월드 와이드 웹 prosite.expasy.org에서 입수 가능함)에서 확인할 수 있다.

[0124] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 및 IgM Fc 도메인으로부터 유래된다. 재조합 IgG4 항체에서 관찰되는 이중성을 없애기 위해 단일 아미노산 치환(카바트(Kabat) 넘버링에 따라 S228P; IgG4Pro로 지정됨)이 도입될 수 있다. [Angal, S. *et al.*(1993) Mol. Immunol. 30:105-108]을 참고한다.

[0125] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 항체-의존적인 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및/또는 보체 매개된 세포독성(CDC)을 유도하는 인간 IgG1 이소형 또는 또 다른 이소형으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 이소형(예: SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 5 또는 SEQ ID NO: 139)으로부터 유래된다.

[0126] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 항체-의존적인 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및/또는 보체 매개된 세포독성(CDC)을 거의 또는 전혀 유도하지 않는 인간 IgG4 이소형 또는 또 다른 이소형으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG4 이소형으로부터 유래된다.

[0127] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 제2 폴리펩티드와의 이중이량체화를 위해 "놉" 돌연변이, 예를 들어 T366Y, 또는 "홀" 돌연변이, 예를 들어 Y407T를 포함한다(EU 넘버링에 따른 잔기 번호, [Kabat, E.A., *et al.*(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]). 예를 들어, 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래되고, Y407T 돌연변이를 포함한다(예: 융합 단백질은 SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 141 또는 SEQ ID NO: 143을 포함한다). 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래되고, T366Y 돌연변이를 포함한다(예: 융합 단백질은 SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 142 또는 SEQ ID NO: 144를 포함한다).

[0128] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 Fc 도메인의 글리코실화를 방지하기 위해 변형된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 면역글로불린 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래되고, 위치 N297에서의 돌연변이, 예를 들어 N297A 또는 N297G 돌연변이를 포함한다(EU 넘버링에 따른 잔기 번호, Kabat, E.A., *et al.*, *supra*)를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 143 또는 SEQ ID NO: 144를 포함한다.

- [0129] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 면역글로불린 항원-결합 도메인을 포함한다. 이러한 도메인의 포함은 융합 단백질을 시알화된 세포, 예를 들어, PD-1 발현 세포 및/또는 종양 미세환경에 대해 표적화시키는 것을 개선시킬 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는다면, 용어 "면역글로불린 항원-결합 도메인"은 단독으로 또는 또 다른 면역글로불린 항원-결합 도메인과 조합되어 항원-결합 부위를 정의하는 폴리펩티드를 지칭한다. 예시적인 면역글로불린 항원-결합 도메인에는 예를 들어 면역글로불린 중쇄 가변 영역 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역이 포함되며, 가변 영역들은 함께 항원-결합 부위, 예를 들어, 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 항원-결합 도메인은 항-PD-1 항체로부터 유래된다. 예시적인 항-PD-1 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 952,136, 8,779,105, 8,008,449, 8,741,295, 9,205,148, 9,181,342, 9,102,728, 9,102,727, 8,952,136, 8,927,697, 8,900,587, 8,735,553 및 7,488,802에 기재되어 있다. 예시적인 항-PD-1 항체는 예를 들어, 니블루맵(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb. Co.), 켈브롤리주맵(Keytruda®, Merck Sharp & Dohme Corp.), 스파르탈리주맵(PDR001, Novartis Pharmaceuticals), 피딜리주맵(CT-011, Cure Tech), 세미플리맵, TX-4014, 캄펠리주맵(SHR1210), 신틸리맵(IBM308), 티스텔리주맵(BGB-A317), 토리팔리맵(JS 001), 도스타리맵(TSR-042, WBP-285), INCMGA00012(MGA012) 및 AMP-514를 포함한다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 면역글로불린 항원-결합 도메인은 켈브롤리주맵으로부터 유래된다. 켈브롤리주맵 중쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 136에 제시되고, 켈브롤리주맵 경쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 77에 제시된다. 켈브롤리주맵으로부터 유래된 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 137에 제시되고, 켈브롤리주맵으로부터 유래된 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 138에 제시된다.
- [0132] **c. 링커**
- [0133] 특정 실시양태에서, 융합 단백질의 시알리다제 부분은 융합 단백질의 항-PD-1 항체 부분(예: 면역글로불린 Fc 도메인 및/또는 면역글로불린 항원-결합 도메인)에 직접적으로 연결되거나 또는 융합될 수 있다. 다른 실시양태에서, 시알리다제 부분은 링커에 의해 항-PD-1 항체 부분에 공유 결합될 수 있다.
- [0134] 링커는 1개 이상의 천연 아미노산, 시알리다제, 또는 그의 기능적 단편, 및 항체 부분 또는 단편과 커플링될 수 있고, 아미노산(예: 시스테인 아미노산)은 부위-지정된 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다. 링커에는 1개 이상의 비천연 아미노산이 포함될 수 있다. 특정한 상황에서, 예를 들어 1개 이상의 술폰히드릴 반응성 기(예: 말레이미드)를 함유하는 링커는 시알리다제 부분 또는 항체 부분에서 천연 발생 시스테인 잔기이거나 또는 부위-특이적인 돌연변이유발의 생성물인 시스테인에 공유 연결될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0135] 링커는 절단가능한 링커 또는 절단 불가능한 링커일 수 있다. 선택적으로 또는 추가로, 링커는 가요성 링커 또는 비가요성 링커일 수 있다.
- [0136] 링커는 시알리다제 및 항체 부분이 서로 입체 장애 없이 연결될 수 있도록 충분히 길고 융합 단백질의 의도된 활성을 보유하기에 충분히 짧은 길이여야 한다. 링커는 바람직하게는 융합 단백질의 불안정성을 피하거나 또는 최소화시키기에 충분히 친수성이다. 링커는 바람직하게는 융합 단백질의 불용성을 피하거나 또는 최소화시키기에 충분히 친수성이다. 융합 단백질이 생체내에서 작동하는 것을 허용하도록 링커는 생체내에서 충분히 안정해야 한다(예: 혈청, 효소 등에 의해 절단되지 않음).
- [0137] 링커는 약 1 옹스트롬(Å) 내지 약 150 Å 길이, 또는 약 1 Å 내지 약 120 Å 길이, 또는 약 5 Å 내지 약 110 Å 길이, 또는 약 10 Å 내지 약 100 Å 길이일 수 있다. 링커는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 30 초과 또는 그 초과의 옹스트롬 길이 및/또는 약 110, 100, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31 미만 또는 그 미만의 Å 길이일 수 있다. 추가로, 링커는 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110 및 120 Å 길이일 수 있다.
- [0138] 특정 실시양태에서, 링커는 융합 단백질의 시알리다제 부분을 융합 단백질의 항-PD-1 항체 부분(예: 면역글로불린 Fc 도메인 및/또는 면역글로불린 항원-결합 도메인)에 연결시키거나 또는 융합시키는 폴리펩티드 링커를 포함한다. 예를 들어, 항체 부분에 직접적으로 또는 간접적으로(예: 링커를 함유하는 아미노산을 통해) 연결된 시알리다제 부분을 암호화하는 유전자가 통상적인 재조합 DNA 기술을 이용하여 생성되고 발현될 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 시알리다제 부분의 아미노 말단은 항체 부분의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단에 연결될 수 있다. 예를 들어, Fab 단편의 경우, 시알리다제의 아미노 말단 또는 카르복시 말단은 항체 중쇄의 첫번째 불변 도메인(CH1)에 연결될 수 있다. 링커가 사용되는 경우, 링커는 친수성 아미노산 잔기, 예컨대 Gln, Ser,

Gly, Glu, Pro, His 및 Arg를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 링커는 1~25개의 아미노산 잔기, 1~20개의 아미노산 잔기, 2~15개의 아미노산 잔기, 3~10개의 아미노산 잔기, 3~7개의 아미노산 잔기, 4~25개의 아미노산 잔기, 4~20개의 아미노산 잔기, 4~15개의 아미노산 잔기, 4~10개의 아미노산 잔기, 5~25개의 아미노산 잔기, 5~20개의 아미노산 잔기, 5~15개의 아미노산 잔기 또는 5~10개의 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드이다. 예시적인 링커에는 글리신 및 세린-풍부 링커, 예를 들어, (GlyGlyPro)_n 또는 (GlyGlyGlyGlySer)_n이 포함되며, 여기서 n은 1-5이다. 특정 실시양태에서, 링커는 GGGGS(SEQ ID NO: 121)를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 링커는 GGGSGGGGS(SEQ ID NO: 90)를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 링커는 EPKSS(SEQ ID NO: 91)를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 추가의 예시적인 링커 서열은 예를 들어 [George *et al.* (2003) Protein Engineering 15:871-879] 및 미국 특허 번호 5,482,858 및 5,525,491에 개시된다.

[0139] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127, 128, 130, 132, 134 또는 145 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127, 128, 130, 132, 134 또는 145 중 어느 하나와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0140] **d. 항체 접합체**

[0141] 본 발명은 본원에 개시된 하나 이상의 융합 단백질을 함유하는 항체 접합체를 추가로 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체 접합체"는 항원-결합 활성(예: 항-PD-1 항원-결합 활성) 및/또는 Fc 수용체-결합 활성을 포함하고, 추가의 기능적 모이어티에 접합된(예: 공유 결합된), 항체 또는 이의 기능적 단편을 지칭하는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 기능적 항체 단편은 시알리다제 효소, 예를 들어 본원에 개시된 제조합 돌연변이 인간 시알리다제 효소에 접합된다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 단일 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 다량체 복합체, 예를 들어 이량체, 삼량체 또는 사량체 복합체를 생성하기 위해 함께 공유 또는 비공유 결합된 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 예를 들어, 항체 접합체는 제조합 돌연변이 인간 시알리다제 효소 및 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드(융합 단백질) 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, 예를 들어 면역글로불린 중쇄 및 경쇄는 함께 단일 항원-결합 부위, 예를 들어, 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다.

[0142] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 단일 시알리다제를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 접합체는 1개 초과(예: 2개)의 시알리다제를 포함할 수 있다. 1개 초과(예: 2개)의 시알리다제가 포함되는 경우, 시알리다제는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 단일 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 접합체는 1개 초과(예: 2개)의 항-PD-1 항원-결합 부위를 포함할 수 있다. 2개의 항원-결합 부위가 사용되는 경우, 이들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 면역글로불린 Fc 단편을 포함한다.

[0143] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 1개 또는 2개의 면역글로불린 중쇄, 또는 그의 기능적 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 1개 또는 2개의 면역글로불린 경쇄, 또는 그의 기능적 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄의 N- 또는 C-말단에 융합된 시알리다제를 포함한다.

[0144] 도 4는 1개 이상의 시알리다제 효소를 함유하는 예시적인 항체 접합체 작제물을 도시한다. 예를 들어, 도 4a에서, 제1 항-PD-1 항원-결합 부위(예를 들어, V_H 및 V_L 도메인에 의해 정의됨)는 10으로 도시되고, 제2 항-PD-1 항원-결합 부위는 20으로 도시되고, 시알리다제는 30으로 도시되고, Fc는 40으로 도시된다. 도 4a~4i에 도시된 각각의 구조물에서, Fc는 일부 방식으로, 예를 들어 도 4b에서 50으로 도시된 바와 같이, 예를 들어 낚시-인투-홀(Knobs-into-Holes) 유형 기술을 이용하여 선택적으로 변경될 수 있음을 이해한다. 도 4 전체에 걸쳐 유사한 구조는 유사한 도식 표현으로 도시된다.

[0145] 도 4a는 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 제1 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 제2 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제3 및 제4 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연

결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 10으로 도시된 바와 같이 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제3 폴리펩티드 및 제4 폴리펩티드는 20으로 도시된 바와 같이 함께 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 30으로 도시된 시알리다제 효소는 제1 및 제2 면역글로불린 경쇄 또는 제1 및 제2 면역글로불린 중쇄의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0146] **도 4b**는 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 제1 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 제2 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제3 및 제4 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제3 폴리펩티드 및 제4 폴리펩티드는 함께 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 경쇄 또는 제1 면역글로불린 중쇄의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0147] **도 4c**는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 경쇄 또는 제1 면역글로불린 중쇄의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0148] **도 4d**는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 시알리다제 효소를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 방향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 임의적인 제2 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 경쇄 또는 제1 면역글로불린 중쇄의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0149] **도 4e**는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 시알리다제 효소를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 방향으로 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 임의적인 제2 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 경쇄 또는 제1 면역글로불린 중쇄의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0150] **도 4f**는 제1 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제2 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 Fc 도메인의 N- 또는 C-말단에 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다. 임의적인 제2 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 Fc 도메인의 N- 또는 C-말단에 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0151] **도 4g**는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 시알리다제 효소는 면역글로불린 경쇄 또는 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 N- 또는 C-말단에 접합될 수 있다.

[0152] **도 4h**는 제1 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 제2 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 N-말단에 접합될 수 있다. 임의적인 제2 시알리다제 효소는 각각 제2 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제1 면역글로불린 Fc 도메인의 N-말단에 접합될 수 있다. 단일 쇠 가변 단편(scFv)은 제1 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 C-말단에 접합될 수 있다. 임의적인 제2 단일 쇠 가변 단편(scFv)은 각각 제1 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 C-말단에 접합될 수 있다.

[0153] 도 4i는 각각의 scFv가 면역글로불린 항원-결합 단편, 예를 들어 Fab로 대체된 것을 제외하고는 도 4h에 도시된 것과 유사한 항체 접합체 작제물을 도시한다. 예를 들어, 도 4i는 제1 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제2 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 시알리다제 효소는 제1 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 N-말단에 접합될 수 있다. 임의적인 제2 시알리다제 효소는 각각 제2 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제1 면역글로불린 Fc 도메인의 N-말단에 접합될 수 있다. 항체 단편(Fab)은 제1 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제2 면역글로불린 Fc 도메인의 C-말단에 접합되거나 또는 융합될 수 있다. 임의적인 제2 항체 단편(Fab)은 각각 제2 면역글로불린 Fc 도메인 또는 제1 면역글로불린 Fc 도메인의 C-말단에 접합되거나 또는 융합될 수 있다. 융합의 경우, Fc 도메인의 C 말단은 (결합 또는 아미노산 링커에 의해) 항-PD-1 면역글로불린 항원-결합 단편을 정의하는 제1 폴리펩티드 사슬에 연결된다. 단일 가변 영역에 의해 정의된 항원-결합 부위를 갖는 항체의 경우, 이는 표적 항원, 예를 들어 PD-1에 결합 친화도를 부여하는데 충분할 수 있다. 다른 예에서, 예를 들어 인간 항체의 경우에, 면역글로불린 항원-결합 단편을 정의하는 제1 폴리펩티드 사슬은 면역글로불린 항원-결합 단편을 정의하는 제2 폴리펩티드 사슬에 접합될 수 있고(예: 디설피드 결합을 통해 공유 접합됨), 두 항원-결합 단편은 함께 표적 항원, 예를 들어 PD-1에 결합하기 위한 항원-결합 부위를 정의한다.

[0154] 도 5는 추가의 항체 접합체 작제물을 도시한다. 예를 들어, 도 5는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄 및 scFv를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 시알리다제 효소를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 항체 접합체 작제물을 도시한다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 중쇄 및 scFv를 포함한다. 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, scFv는 제2 항원-결합 부위를 정의한다. 도 5는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 시알리다제 효소를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 추가의 항체 구축물을 도시하며, Fab 단편은 면역글로불린 중쇄의 N-말단에 접합된다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, Fab 단편은 제2 항원-결합 부위를 정의한다. 도 5에 도시된 각각의 구축물에서, scFv는 존재하는 경우 Fab 단편으로 대체될 수 있거나, 또는 Fab 단편은 존재하는 경우 scFv로 대체될 수 있는 것으로 이해된다. 도 5에 도시된 각각의 구축물에서, Fc는 일부 방식으로 임의적으로 변경될 수 있는 것으로 이해된다.

[0155] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 제1 면역글로불린 중쇄 및 제1 시알리다제를 포함하는 제2 폴리펩티드; 제2 면역글로불린 중쇄 및 제2 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드를 포함한다. 이 실시양태의 한 예는 도 6a에 도시된다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제3 및 제4 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제3 폴리펩티드 및 제4 폴리펩티드는 함께 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, 제2 및 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 각각 제1 및 제2 면역글로불린 중쇄 및 제1 및 제2 시알리다제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 및 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 각각 제1 및 제2 시알리다제 및 제1 및 제2 면역글로불린 중쇄를 포함한다.

[0156] 특정 실시양태에서, 제1 및 제4 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 77과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 및 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 145의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 145와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0157] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함한다. 이 실시양태의 한 예는 도 6b에 도시된다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및

제2 폴리펩티드는 함께 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 방향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인, 또는 N-에서 C-말단 방향으로 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함한다.

[0158] 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 77과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 105의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 105와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127 또는 128 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 67~73, 78, 81~87, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 106, 108, 111, 112, 115, 122, 123, 125, 127 또는 128 중 어느 하나와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함하며;

[0160] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFSQGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFAEQRX₇SX₈X₉DEHAELIVX₁₀RRGDYDAX₁₁THQVQWX₁₂AQEVVAQAX₁₃LX₁₄GHRSMNPCPL YDX₁₅QTGTLFLFFIAIPX₁₆X₁₇VTEX₁₈QQLQTRANVTRLX₁₉X₂₀VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₁YREWSTFAVGPX₂₂LQLHDX₂₃X₂₄RSLVVPAY AYRKLHPX₂₅X₂₆X₂₇PIPSAFX₂₈FLSHDHGRTWARGHFVX₂₉QDTX₃₀ECQVAEVX₃₁TGEQRVVTLNARSX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅RX₃₆QAQX₃₇NX₃₈GLDFQX₃₉X₄₀QX₄₁VKKLX₄₂EPPPX₄₃GX₄₄QGSVIFSPSPRSGPGSPAQX₄₅LLYTHPTHX₄₆X₄₇QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₈LLAKGSX₄₉AYSDLQSMGTGPDGSPFLFG X₅₀LYEANDYEEIX₅₁FX₅₂MFTLKQAFPAEYLPQX₅₃DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSEFLTKSLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66),

[0161] 상기 서열에서, X₁은 Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Val이거나 존재하지 않고, X₂는 Ala 또는 Lys이고, X₃은 Asn 또는 Leu이고, X₄는 Pro 또는 His이고, X₅는 Phe, Trp, Tyr 또는 Val이고, X₆는 Lys 또는 Asp이고, X₇은 Ala 또는 Arg이고, X₈은 Lys, Arg 또는 Glu이고, X₉는 Lys, Ala, Arg 또는 Glu이고, X₁₀은 Leu 또는 Met이고, X₁₁은 Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₁₂는 Gln 또는 His이고, X₁₃은 Arg 또는 Lys이고, X₁₄는 Asp 또는 Pro이고, X₁₅는 Ala, Glu 또는 Lys이고, X₁₆은 Gly 또는 Asp이고, X₁₇은 Gln 또는 His이고, X₁₈은 Gln, Arg 또는 Lys이고, X₁₉는 Ala, Cys, Ile, Ser, Val 또는 Leu이고, X₂₀은 Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu 또는 Tyr이고, X₂₁은 Ala 또는 Val이고, X₂₂는 Cys 또는 Gly이고, X₂₃은 Arg 또는 Pro이고, X₂₄는 Ala 또는 Gly이고, X₂₅는 Arg, Ile 또는 Lys이고, X₂₆은 Gln 또는 Pro이고, X₂₇은 Arg 또는 Pro이고, X₂₈은 Ala, Cys, Leu 또는 Val이고, X₂₉는 Ala, Cys, Asn, Ser 또는 Thr이고, X₃₀은 Leu, Ala 또는 Val이고, X₃₁은 Glu 또는 Pro이고, X₃₂는 His 또는 Pro이고, X₃₃은 Leu, Asp, Asn 또는 Tyr이고, X₃₄는 Arg, Ala, Asp, Leu, Gln 또는 Tyr이고, X₃₅는 Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₃₆은 Val, Ile 또는 Lys이고, X₃₇은 Thr 또는 Ala이고, X₃₈은 Asp 또는 Gly이고, X₃₉는 Glu, Lys 또는 Pro이고, X₄₀은 Ser 또는 Cys이고, X₄₁은 Leu, Asp, Phe, Gln 또는 Thr이고, X₄₂는 Val 또는 Phe이고, X₄₃은 Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser 또는 Thr이고, X₄₄는 Cys 또는 Val이고, X₄₅는 Trp 또는 Arg이고, X₄₆은 Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Thr, Val, Trp, 또는 Tyr이고, X₄₇은 Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 또는 Tyr이고, X₄₈은 Lys 또는 Val이고, X₄₉는 Ala, Cys, Ser 또는 Val이고, X₅₀은 Cys, Leu 또는 Val이고, X₅₁은 Val 또는 Arg이고, X₅₂는 Leu, Gln, His, Ile, Lys 또는 Ser이고, X₅₃은 GGGGS(SEQ ID NO: 121), GGGSGGGGS(SEQ ID NO: 90) 또는 EPKSS(SEQ ID NO: 91)이고, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.

[0162] 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함하며;

[0163] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFSQGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFAEQRX₄SKKDEHAELIVLRRGDYDAX₅THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDX₆QTGTL FLFFIAIPGVTEQQQLQTRANVTRLCX₇VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPX₈CLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₉QRPISAFCFLS

HDHGRTWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRX₉RVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPX₁₀GCQGSVISFSPSPRSGPGSPAQWLLYTHPT
HX₁₁X₁₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₃AYSDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIX₁₄FX₁₅MFTLKQAFPAEYLPQX₁₆DKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 76),

[0164] 상기 서열에서, X₁은 Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Val이거나 존재하지 않고, X₂는 Phe, Trp, Tyr 또는 Val이고, X₃은 Lys 또는 Asp이고, X₄는 Arg 또는 Ala이고, X₅는 Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₆은 Ala, Glu 또는 Lys이고, X₇은 Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu 또는 Tyr이고, X₈은 Arg, Ile 또는 Lys이고, X₉는 Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₁₀은 Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser 또는 Thr이고, X₁₁은 Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Thr, Val, Trp 또는 Tyr이고, X₁₂는 Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 또는 Tyr이고, X₁₃은 Ala, Cys, Ser 또는 Val이고, X₁₄는 Val 또는 Arg이고, X₁₅는 Leu, Gln, His, Ile, Lys 또는 Ser이고, X₁₆은 GGGGS(SEQ ID NO: 121), GGGSGGGGS(SEQ ID NO: 90), 또는 EPKSS(SEQ ID NO: 91)이고, 시알리다제는 야생형 인간 Neu2(SEQ ID NO: 1)에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, X₁은 Ala, Asp, Met이거나 존재하지 않고, X₂는 Tyr 또는 Val이고, X₃은 Lys 또는 Asp이고, X₄는 Arg 또는 Ala이고, X₅는 Pro, Asn, Gly, Ser 또는 Thr이고, X₆은 Ala 또는 Glu, X₇은 Gln 또는 Tyr이고, X₈은 Ile 또는 Lys이고, X₉는 Ala 또는 Thr이고, X₁₀은 Gln, Ala 또는 Thr이고, X₁₁은 Ser, Arg 또는 Ala이고, X₁₂는 Trp, Lys 또는 Arg이고, X₁₃은 Ala 또는 Cys이고, X₁₄는 Val 또는 Arg이고, X₁₅는 Leu 또는 Ile이다.

[0165] 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 105를 포함하고, 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 111을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 105를 포함하고, 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 115를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 77을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 105를 포함하고, 제3 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 125를 포함한다.

[0166] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인, 및 제1 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 제1 폴리펩티드(scFv가 면역글로불린 항원-결합 단편, 예를 들어, Fab 단편의 제1 폴리펩티드 사슬로 대체될 수 있는 것으로 또한 이해됨); 및 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인, 및 제2 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드(scFv가 면역글로불린 항원-결합 단편, 예를 들어, Fab 단편의 제2 폴리펩티드 사슬로 대체될 수 있는 것으로 또한 이해됨)를 포함한다. 이 실시양태의 한 예는 도 6c에 도시된다(도 6c에 도시된 구축물에서 scFv는 존재하는 경우 Fab 단편으로 대체될 수 있거나, Fab 단편은 존재하는 경우 scFv로 대체될 수 있음이 이해되어야 한다). 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 scFv는 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의하고, 제2 scFv 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 scFv를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제1 scFv, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 시알리다제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 scFv를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제2 scFv, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 시알리다제를 포함한다.

[0167] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 면역글로불린 중쇄 및 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 제2 폴리펩티드(scFv가 면역글로불린 항원-결합 단편, 예를 들어, Fab 단편의 제1 폴리펩티드 사슬로 대체될 수 있는 것으로 또한 이해됨); 및 면역글로불린 Fc 도메인 및 시알리다제를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함한다. 이 실시양태의 한 예는 도 6d에 도시된다. 제1 및 제2 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있고, 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 연결될 수 있다. 공유 연결은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다(즉, 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 중쇄는 함께 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의함). 특정 실시양태에

서, scFv는 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 정의한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 면역글로불린 중쇄 및 scFv, 또는 N-에서 C-말단 배향으로 scFv 및 면역글로불린 중쇄를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인, 또는 N-에서 C-말단 배향으로 시알리다제 및 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다.

[0168] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제1 폴리펩티드; 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 제2 폴리펩티드; 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제4 폴리펩티드를 포함한다. 또한, 면역글로불린 경쇄는 면역글로불린 중쇄 가변 영역으로 대체될 수 있고, 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 면역글로불린 경쇄로 대체될 수 있음이 이해된다(예를 들어, 항체 접합체는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 제1 폴리펩티드; 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제2 폴리펩티드; 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 제3 폴리펩티드; 및 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 제4 폴리펩티드를 포함함). 이 실시양태의 예가 도 6e에 도시되어 있다. 제2 및 제3 폴리펩티드는 함께 공유 결합될 수 있다. 공유 결합은 디설피드 결합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 제1 항-PD-1 항원-결합 부위를 한정하고, 제3 및 제4 폴리펩티드는 제2 항-PD-1 항원-결합 부위를 한정한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제1 시알리다제, 제1 면역글로불린 Fc 도메인 및 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제3 폴리펩티드는 N-에서 C-말단 배향으로 제2 시알리다제, 제2 면역글로불린 Fc 도메인 및 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0169] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 약 135 kDa 내지 약 165 kDa, 예를 들어 약 140 kDa의 분자량을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항체 접합체는 약 215 kDa 내지 약 245 kDa, 예를 들어 약 230 kDa의 분자량을 갖는다.

[0170] 특정 실시양태에서, 항체 접합체는 각각이 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 2개의 폴리펩티드를 포함하고, 제1 폴리펩티드는 제2 폴리펩티드와의 이종이량체화를 위해 "늑" 돌연변이, 예를 들어 T366Y, 또는 "홀" 돌연변이, 예를 들어 Y407T를 갖고, 제2 폴리펩티드는 제1 폴리펩티드와의 이종이량체화를 위해 각각의 "늑" 돌연변이, 예를 들어 T366Y, 또는 "홀" 돌연변이, 예를 들어 Y407T를 갖는다(EU 넘버링에 따른 잔기 번호, [Kabat, E.A., *et al.*(1991) *supra*]). 예를 들어, 특정 실시양태에서, 항체는 각각이 인간 IgG1 Fc 도메인으로부터 유래된 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 2개의 폴리펩티드를 포함하고, 제1 폴리펩티드는 Y407T 돌연변이를 포함하고(예: 제1 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 32 또는 SEQ ID NO: 92를 포함함), 제2 폴리펩티드는 T366Y 돌연변이를 포함한다(예: 제2 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 93을 포함함).

[0171] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다중특이적인 항체"는 적어도 2개의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 항체, 즉, 적어도 2개의 상이한 항원에 결합하는 적어도 2개의 항원-결합 부위를 포함하는 항체를 의미하는 것으로 이해된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이중특이적인 항체"는 2개의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 항체, 즉, 별도의 및 별개의 항원에 결합하는 각각의 2개의 항원-결합 부위를 포함하는 항체를 의미하는 것으로 이해된다. 달리 말하면, 제1 결합 부위는 제1 항원에 결합하고, 제2 결합 부위는 제2의 상이한 항원에 결합한다. 다중특이적인 또는 이중특이적인 항체는 예를 들어 인간 또는 인간화 항체일 수 있고/거나 전장 항체 또는 항체 단편(예: F(ab')₂ 이중특이적인 항체)일 수 있다.

[0172] 본 발명은 전통적인 수단, 예컨대 효소적 소화, 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있는 항체 단편을 포함하는 항체 접합체를 포함한다. 특정한 항체 단편의 검토에 대해서는, [Hudson *et al.*(2003) *supra*]를 참고한다.

[0173] 특정 실시양태에서, 항체 접합체 또는 융합 단백질은 생물학적 조절제와 공유 또는 비-공유 회합되며, 생물학적 조절제를 사용하여, 항체의 용해도를 증가시키거나, 결합 특이성을 증가시키거나, 면역원성 또는 독성을 감소시키거나, 또는 항체의 약동학 프로파일을 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 생물학적 조절제를 사용하여, 항체의 분자량을 증가시켜 그의 순환 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0174] 항체 접합체 또는 융합 단백질은 선형 또는 분지형 중합체를 포함할 수 있는 1종 이상의(예: 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 또는 그 초과) 생물학적 조절제에 공유 결합될 수 있는 것으로 고려된다. 예시적인 생물학적 조절제에는 예를 들어 다양한 중합체, 예컨대 미국 특허 번호 7,842,789에 기재된 것들이 포함될 수 있다. 폴리알킬렌 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 그의 유도체(예: 알콕시 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 에톡시폴리에틸렌 글리콜 등); 폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체(Pluronic); 폴리메타크릴레이트; 카르보머; 및 당류 단량체, 예컨대 D-만노스, D- 및 L-갈락토스, 푸코스, 프럭토스, D-크

실로스, L-아라비노스, 및 D-글루쿠론산을 포함하는 분지형 또는 비분지형 다당류가 특히 유용하다.

[0175] 다른 실시양태에서, 생물학적 조절제는 친수성 폴리비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP)-유형 중합체일 수 있다. 생물학적 조절제는 관능화된 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 중합체의 한(또는 두) 말단 상에서 관능화된 카르복시 또는 아민(PolymerSource로부터 입수 가능함)일 수 있다. 대안으로, 생물학적 조절제에는 폴리 N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드(HPMA), 또는 관능화된 HPMA(아민, 카르복시 등), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) 또는 관능화된 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)가 포함될 수 있다. 대안으로, 생물학적 조절제에는 폴리 N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드(HPMA), 또는 관능화된 HPMA(아민, 카르복시 등), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) 또는 관능화된 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)가 포함될 수 있다. 접합 이전에 조절제는 수용성일 필요는 없지만 수용성인 것이 바람직하고, 최종 접합체는 수용성이어야 한다.

[0176] 일반적으로, 생물학적 조절제는 약 2 kDa 내지 약 5 kDa, 약 2 kDa 내지 약 10 kDa, 약 2 kDa 내지 약 20 kDa, 약 2 kDa 내지 약 30 kDa, 약 2 kDa 내지 약 40 kDa, 약 2 kDa 내지 약 50 kDa, 약 2 kDa 내지 약 60 kDa, 약 2 kDa 내지 약 70 kDa, 약 2 kDa 내지 약 80 kDa, 약 2 kDa 내지 약 90 kDa, 약 2 kDa 내지 약 100 kDa, 약 2 kDa 내지 약 150 kDa, 약 5 kDa 내지 약 10 kDa, 약 5 kDa 내지 약 20 kDa, 약 5 kDa 내지 약 30 kDa, 약 5 kDa 내지 약 40 kDa, 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 약 5 kDa 내지 약 60 kDa, 약 5 kDa 내지 약 70 kDa, 약 5 kDa 내지 약 80 kDa, 약 5 kDa 내지 약 90 kDa, 약 5 kDa 내지 약 100 kDa, 약 5 kDa 내지 약 150 kDa, 약 10 kDa 내지 약 20 kDa, 약 10 kDa 내지 약 30 kDa, 약 10 kDa 내지 약 40 kDa, 약 10 kDa 내지 약 50 kDa, 약 10 kDa 내지 약 60 kDa, 약 10 kDa 내지 약 70 kDa, 약 10 kDa 내지 약 80 kDa, 약 10 kDa 내지 약 90 kDa, 약 10 kDa 내지 약 100 kDa, 약 10 kDa 내지 약 150 kDa, 약 20 kDa 내지 약 30 kDa, 약 20 kDa 내지 약 40 kDa, 약 20 kDa 내지 약 50 kDa, 약 20 kDa 내지 약 60 kDa, 약 20 kDa 내지 약 70 kDa, 약 20 kDa 내지 약 80 kDa, 약 20 kDa 내지 약 90 kDa, 약 20 kDa 내지 약 100 kDa, 약 20 kDa 내지 약 150 kDa, 약 30 kDa 내지 약 40 kDa, 약 30 kDa 내지 약 50 kDa, 약 30 kDa 내지 약 60 kDa, 약 30 kDa 내지 약 70 kDa, 약 30 kDa 내지 약 80 kDa, 약 30 kDa 내지 약 90 kDa, 약 30 kDa 내지 약 100 kDa, 약 30 kDa 내지 약 150 kDa, 약 40 kDa 내지 약 50 kDa, 약 40 kDa 내지 약 60 kDa, 약 40 kDa 내지 약 70 kDa, 약 40 kDa 내지 약 80 kDa, 약 40 kDa 내지 약 90 kDa, 약 40 kDa 내지 약 100 kDa, 약 40 kDa 내지 약 150 kDa, 약 50 kDa 내지 약 60 kDa, 약 50 kDa 내지 약 70 kDa, 약 50 kDa 내지 약 80 kDa, 약 50 kDa 내지 약 90 kDa, 약 50 kDa 내지 약 100 kDa, 약 50 kDa 내지 약 150 kDa, 약 60 kDa 내지 약 70 kDa, 약 60 kDa 내지 약 80 kDa, 약 60 kDa 내지 약 90 kDa, 약 60 kDa 내지 약 100 kDa, 약 60 kDa 내지 약 150 kDa, 약 70 kDa 내지 약 80 kDa, 약 70 kDa 내지 약 90 kDa, 약 70 kDa 내지 약 100 kDa, 약 70 kDa 내지 약 150 kDa, 약 80 kDa 내지 약 90 kDa, 약 80 kDa 내지 약 100 kDa, 약 80 kDa 내지 약 150 kDa 또는 약 100 kDa 내지 약 150 kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[0177] 항체 접합체 또는 융합 단백질은 약 10개 이하의 중합체 분자(예: 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개)에 부착되고, 각각의 중합체 분자는 적어도 약 20,000 D, 또는 적어도 약 30,000 D, 또는 적어도 약 40,000 D의 분자량을 갖는 것으로 고려된다.

[0178] 다양한 중합체가 생물학적 조절제로서 사용될 수 있지만, 본원에 기재된 항체 접합체 또는 융합 단백질은 폴리 에틸렌 글리콜(PEG) 중합체에 부착될 수 있는 것으로 고려된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 접합체 또는 융합 단백질은 적어도 약 20,000D의 실제 MW를 갖는 적어도 1개의 PEG에 공유 부착된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 접합체 또는 융합 단백질은 적어도 약 30,000D의 실제 MW를 갖는 적어도 1개의 PEG에 공유 부착된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 접합체 또는 융합 단백질은 적어도 약 40,000D의 실제 MW를 갖는 적어도 1개의 PEG에 공유 부착된다. 특정 실시양태에서, PEG는 메톡시PEG(5000)-숙신이미딜프로피오네이트(mPEG-SPA), 메톡시PEG(5000)-숙신이미딜숙시네이트(mPEG-SS)이다. 이러한 PEGs는 넥타르 테라퓨틱스(Nektar Therapeutics) 또는 선바이오웨스트(SunBiowest)로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0179] 생물학적 조절제에 대한 항체 접합체 또는 융합 단백질 상의 부착 부위에는 리신 잔기 상에서 발견되는 N-말단 아미노 기 및 엡실론 아미노 기, 뿐만 아니라 다른 아미노, 이미노, 카르복실, 술프히드릴, 히드록실 또는 다른 친수성 기가 포함된다. 중합체는 화학을 이용하여 관련 기술분야에서 사용되는 다관능성(보통 이관능성) 가교제의 공지된 사용과 함께 또는 없이 직접적으로 항체 접합체 또는 융합 단백질에 공유 결합될 수 있다. 예를 들어, 술프히드릴 기는 말레이미도-치환된 PEG(예: 알콕시-PEG 아민 + 술프숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트) 또는 Shearwater Polymers, Inc., Huntsville, Ala.로부터 상업적으로 입수 가능한 PEG-말레이미드)에 커플링시킴으로써 유도체화될 수 있다.

[0180] II. 융합 단백질 또는 항체 접합체를 제조하는 방법

[0181] 융합 단백질(예를 들어 본원에 개시된 것들), 항체, 또는 항체 접합체(예를 들어 본원에 개시된 것들)을 생성하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 암호화하는 DNA 분자는 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, 항체의 서열은 적절한 합성 핵산 프라이머를 사용하여 통상적인 혼성화 기술 또는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 기술에 의해 하이브리도마로부터 클로닝될 수 있다. 관심 가변 영역을 암호화하는 생성된 DNA 분자는 예를 들어 불변 영역 암호화 서열, 및 발현 제어 서열을 비롯한 다른 적절한 뉴클레오티드 서열에 라이게이션되어, 원하는 항체를 암호화하는 통상적인 유전자 발현 구축물(즉, 발현 벡터)을 생성할 수 있다. 정의된 유전자 구축물의 생성은 관련 기술분야의 기술 내에 있다.

[0182] 원하는 융합 단백질 및/또는 항체 접합체를 암호화하는 핵산은 통상적인 형질감염 또는 형질전환 기술을 통해 숙주 세포에 도입될 수 있는 발현 벡터에 삽입(라이게이션)될 수 있다. 예시적인 숙주 세포는 달리 IgG 단백질을 생성하지 않는 대장균(*E. coli*) 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 인간 배아 신장 293(HEK 293) 세포, HeLa 세포, 아기 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예: Hep G2), 및 골수종 세포이다. 형질전환된 숙주 세포는 숙주 세포가 면역글로불린 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 암호화하는 유전자를 발현하도록 허용하는 조건으로 성장될 수 있다.

[0183] 구체적인 발현 및 정제 조건은 사용되는 발현계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 유전자가 대장균에서 발현되는 경우, 이는 먼저 적합한 박테리아 프로모터, 예를 들어 Trp 또는 Tac, 및 원핵생물 신호 서열로부터 하류에 조작된 유전자를 배치시킴으로써 발현 벡터에 클로닝된다. 발현된 단백질은 분비될 수 있다. 발현된 단백질은 프렌치(French) 프레스 또는 초음파 처리에 의해 세포를 파괴한 후에 수확될 수 있는 균질소체 또는 봉입체에 축적될 수 있다. 이어서, 균질소체는 용해되고, 단백질은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 재폴딩 및/또는 절단될 수 있다.

[0184] 조작된 유전자가 진핵생물 숙주 세포, 예를 들어 CHO 세포에서 발현되어야 하는 경우, 이는 먼저 적합한 진핵생물 프로모터, 분비 신호, 폴리 A 서열 및 정지 코돈을 함유하는 발현 벡터에 삽입된다. 임의적으로, 벡터 또는 유전자 구축물은 인핸서 및 인트론을 함유할 수 있다. 항체 또는 그의 일부분을 포함하는 융합 단백질과 관련된 실시양태에서, 발현 벡터는 임의적으로 불변 영역 모두 또는 일부분을 암호화하는 서열을 함유하여, 중쇄 또는 경쇄 전체 또는 일부분이 발현될 수 있게 한다. 유전자 구축물은 통상적인 기술을 이용하여 진핵생물 숙주 세포에 도입될 수 있다.

[0185] 숙주 세포는 시알리다제 및 V_L 또는 V_H 단편, V_L - V_H 이종이량체, V_H - V_L 또는 V_L - V_H 단일 쇠 폴리펩티드, 완전 중쇄 또는 경쇄 면역글로불린 쇠, 또는 그의 일부분을 포함하는 융합 단백질 및/또는 항체 접합체를 발현하며, 이들 각각은 또 다른 기능(예: 세포독성)을 갖는 모이어티에 부착될 수 있다. 융합 단백질 및/또는 항체 접합체와 관련된 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 시알리다제 및 중쇄의 전체 또는 일부분(예: 중쇄 가변 영역) 또는 시알리다제 및 경쇄(예: 경쇄 가변 영역)를 발현하는 폴리펩티드, 또는 중쇄(예: 중쇄 가변 영역) 또는 경쇄(예: 경쇄 가변 영역)의 전체 또는 일부분을 발현하는 폴리펩티드를 발현하는 단일 벡터로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 (a) 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드, 또는 (b) 전체 면역글로불린 중쇄 및 전체 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 단일 벡터로 형질감염되고, (a) 또는 (b)에서 폴리펩티드는 또한 시알리다제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 1개 초과 발현 벡터(예를 들어, 중쇄 또는 중쇄 가변 영역의 전체 또는 일부분을 포함하고, 임의적으로 그에 융합된 시알리다제를 포함하는 폴리펩티드를 발현하는 하나의 발현 벡터, 및 경쇄 또는 경쇄 가변 영역의 전체 또는 일부분을 포함하고, 임의적으로 그에 융합된 시알리다제를 포함하는 폴리펩티드를 발현하는 또 다른 발현 벡터)로 공동-형질감염된다.

[0186] 융합 단백질, 예를 들어 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 폴리펩티드는 폴리펩티드의 발현을 허용하는 조건으로 이러한 가변 영역을 암호화하는 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포를 성장시킴으로써(배양함으로써) 생성될 수 있다. 발현 후에, 폴리펩티드는 관련 기술분야에 공지된 기술, 예를 들어 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST)와 같은 친화도 태그 또는 히스티딘 태그를 이용하여 수확되고, 정제 또는 분리될 수 있다.

[0187] 융합 단백질 및/또는 항체 접합체가 생성되는 실시양태에서, 단일클론 항체, Fc 도메인 또는 항체의 항원-결합 도메인에 융합된 시알리다아제는, (a) 완전 또는 부분 면역글로불린 중쇄를 암호화하는 발현 벡터 및 완전 또는

부분 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 별도의 발현 벡터; 또는 (b) 두 사슬 모두(예: 완전 또는 부분 중쇄 및 경쇄)를 암호화하는 단일 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포를 두 사슬 모두의 발현을 허용하는 조건으로 성장 시킴으로써(배양함으로써) 생성될 수 있다. 상기 시알리다제는 사슬 중 하나 이상에 융합될 것이다. 온전한 융합 단백질 및/또는 항체 접합체는 관련 기술분야에 공지된 기술, 예를 들어 단백질 A, 단백질 G, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST)와 같은 친화도 태그 또는 히스티딘 태그를 이용하여 수확되고, 정제 또는 분리될 수 있다. 단일 발현 벡터로부터 또는 2개의 별도의 발현 벡터로부터 중쇄 및 경쇄를 발현시키는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술 내에 있다.

- [0188] 특정 실시양태에서, 단백질, 예를 들어 융합 단백질을 분비된 단백질로서 발현시키기 위해, 단백질의 천연 N-말단 신호 서열은 예를 들어 MDMRVP AQLGLLLLWLP GARC(SEQ ID NO: 28)로 대체된다. 특정 실시양태에서, 단백질, 예를 들어 융합 단백질을 분비된 단백질로서 발현시키기 위해, N-말단 신호 서열, 예를 들어 MDMRVP AQLGLLLLWLP GARC(SEQ ID NO: 28)가 부가된다. 추가의 예시적인 N-말단 신호 서열에는 인터튜킨-2, CD-5, IgG 카파 경쇄, 트립시노젠, 혈청 알부민 및 프로락틴으로부터의 신호 서열이 포함된다. 특정 실시양태에서, 단백질, 예를 들어 융합 단백질을 분비된 단백질로서 발현시키기 위해, C 말단 리소좀 신호 모티프, 예를 들어 YGTL(SEQ ID NO: 29)이 제거된다.
- [0189] 항체 및 항체 단편의 항원성을 감소시키거나 또는 제거하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 항체가 인간에게 투여될 때, 항체는 인간에서 항원성을 감소시키거나 또는 제거하기 위해 바람직하게는 "인간화"된다. 바람직하게는, 각각의 인간화 항체는 항원에 대해 그가 유래된 비-인간화 마우스 항체와 동일한 또는 실질적으로 동일한 친화도를 갖는다.
- [0190] 한 인간화 접근법에서, 마우스 면역글로불린 불변 영역이 인간 면역글로불린 불변 영역으로 대체된 키메라 단백질이 생성된다. 예를 들어, [Morrison *et al.*, 1984, PROC. NAT. ACAD. SCI. 81:6851-6855, Neuberger *et al.*, 1984, Nature 312:604-608]; 미국 특허 번호 6,893,625(Robinson); 5,500,362(Robinson); 및 4,816,567(Cabilly)을 참고한다.
- [0191] CDR 그래프팅으로 공지된 접근법에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR은 또 다른 종으로부터의 프레임워크에 그래프팅된다. 예를 들어, 뮤린 CDR은 인간 FR에 그래프팅될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR은 인간 FR 또는 컨센서스 인간 FR에 그래프팅된다. 컨센서스 인간 FR을 생성하기 위해, 몇몇 인간 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열로부터의 FR을 정렬시켜 컨센서스 아미노산 서열을 확인한다. CDR 그래프팅은 미국 특허 번호 7,022,500(Queen); 6,982,321(Winter); 6,180,370(Queen); 6,054,297(Carter); 5,693,762(Queen); 5,859,205(Adair); 5,693,761(Queen); 5,565,332(Hoogenboom); 5,585,089(Queen); 5,530,101(Queen); [Jones *et al.*(1986) Nature 321: 522-525; Riechmann *et al.*(1988) Nature 332: 323-327; Verhoeyen *et al.*(1988) Science 239: 1534-1536; 및 Winter(1998) Febs Lett 430: 92-94]에 기재되어 있다.
- [0192] "SUPERHUMANIZATION제"으로 지칭되는 접근법에서, 인간 CDR 서열은 인간 CDR과 인간화될 마우스 항체의 것들의 구조적 유사성을 기반으로 하여 인간 생식계열 유전자로부터 선택된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,881,557(Foote); 및 [Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-1125]를 참고한다.
- [0193] 면역원성을 감소시키는 다른 방법에는 "재형성", "과키메라화" 및 "베니어링/재표면화"가 포함된다. 예를 들어, [Vaswami *et al.*, 1998, Annals Of Allergy, Asthma, & Immunol. 81:105; Roguska *et al.*, 1996, Prot. Engineer 9:895-904]; 및 미국 특허 번호 6,072,035(Hardman)를 참고한다. 베니어링/재표면화 접근법에서, 뮤린 항체에서 표면 접근가능한 아미노산 잔기가 인간 항체의 동일한 위치에서 더욱 빈번하게 발견되는 아미노산 잔기로 대체된다. 이러한 유형의 항체 재표면화는 예를 들어 미국 특허 번호 5,639,641(Pedersen)에 기재된다.
- [0194] 마우스 항체를 인간에서 의학적 사용에 적합한 형태로 변형시키는 또 다른 접근법은 ACTIVMAB제 기술(Vaccinex, Inc., Rochester, NY)로 공지되어 있으며, 이는 포유동물 세포에서 항체를 발현시키기 위해 백시니아 바이러스-기반 벡터를 수반한다. IgG 중쇄 및 경쇄의 높은 수준의 조합 다양성이 생성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,706,477(Zauderer); 6,800,442(Zauderer); 및 6,872,518(Zauderer)을 참고한다. 마우스 항체를 인간에서 사용에 적합한 형태로 전환시키는 또 다른 접근법은 KaloBios Pharmaceuticals, Inc.(Palo Alto, CA)에 의해 상업적으로 실시되는 기술이다. 이 기술은 항체 선택을 위해 "에피토프 집중된" 라이브러리를 생성하기 위해 독점적인 인간 "수용자" 라이브러리의 사용을 수반한다. 마우스 항체를 인간에서 의학적 사용에 적합한 형태로 전환시키는 또 다른 접근법은 HUMAN ENGINEERING제 기술이며, 이는 XOMA (US) LLC에 의해 상업적으로 실시된다. 예를 들어, 국제(PCT) 공개 번호 WO 93/11794 및 미국 특허 번호 5,766,886(Studnicka); 5,770,196(Studnicka); 5,821,123(Studnicka); 및 5,869,619(Studnicka)를 참고한다.

- [0195] 임의의 상기 접근법을 비롯한 임의의 적합한 접근법을 이용하여 항체의 인간 면역원성을 감소시키거나 또는 제거할 수 있다.
- [0196] 또한, 마우스에서 완전 인간 항체를 생성하는 것이 가능하다. 임의의 비-인간 서열이 결여된 완전 인간 mAb는 예를 들어 [Lonberg *et al.*, NATURE 368:856-859, 1994; Fishwild *et al.*, NATURE BIOTECHNOLOGY 14:845-851, 1996; 및 Mendez *et al.*, NATURE GENETICS 15:146-156, 1997]에 언급된 기술에 의해 인간 면역글로불린 트랜스제닉 마우스로부터 제조될 수 있다. 완전 인간 단일클론 항체 또한 예를 들어 [Knappik *et al.*, J. MOL. BIOL. 296:57-86, 2000; 및 Krebs *et al.*, J. Immunol. Meth. 254:67-84 2001]에 언급된 기술에 의해 파지 디스플레이 라이브리리로부터 제조되고 최적화될 수 있다.
- [0197] 본 발명은 전통적인 수단, 예컨대 효소적 소화, 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있는 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 특정한 항체 단편의 검출을 위해, [Hudson *et al.*(2003) Nat. Med. 9:129-134]를 참고한다.
- [0198] 항체 단편을 생성하기 위한 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이들 단편은 온전한 항체의 단백질분해 소화를 통해 유래되었다(예를 들어, [Morimoto *et al.*(1992) Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117; 및 Brennan *et al.*(1985) Science 229:81] 참고). 그러나 이들 단편은 이제 재조합 숙주 세포에 의해 직접적으로 생성될 수 있다. Fab, Fv 및 ScFv 항체 단편은 모두 대장균에서 발견되어 그로부터 분리될 수 있으며, 따라서 이들 단편의 대량 생산을 가능하게 한다. 항체 단편은 항체 파지 라이브러리로부터 분리될 수 있다. 대안으로, Fab'-SH 단편은 대장균으로부터 직접적으로 회수되고 화학적으로 커플링되어 F(ab')₂ 단편을 형성할 수 있다(Carter *et al.*(1992) Bio/Technology 10:163-167). 또 다른 접근법에 따르면, F(ab')₂ 단편은 재조합 숙주 세포 배양으로부터 직접적으로 분리될 수 있다. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하며 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 미국 특허 번호 5,869,046에 기재된다. 항체 단편을 생성하기 위한 다른 기술은 숙련된 의사에게 명백할 것이다. 특정 실시양태에서, 항체는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다. 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458을 참고한다.
- [0199] 이중특이적인 항체를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. [Milstein and Cuello(1983) Nature 305:537], 국제(PCT) 공개 번호 W093/08829, 및 [Traunecker *et al.*(1991) EMBO J., 10:3655]를 참고한다. 이중특이적인 항체 생성에 대한 추가의 상세한 내용에 대해서는, 예를 들어 [Suresh *et al.*(1986) Methods Enzymol. 121:210]을 참고한다. 이중특이적인 항체에는 가교된 또는 "이중접합체" 또는 "이중이량체" 항체가 포함된다. 예를 들어, 이중이량체에서 항체 중 하나는 아비딘에 커플링될 수 있고, 다른 것은 비오틴에 커플링될 수 있다. 이중이량체 항체는 임의의 편리한 가교 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교제는 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 수많은 가교 기술과 함께 미국 특허 번호 4,676,980에 개시되어 있다.
- [0200] 이중이량체성 또는 비대칭 IgG-유사 분자의 예에는 하기 기술에 의해 또는 하기 포맷을 이용하여 수득되는 것들이 포함되나 이로 제한되지 않는다: 트리오맵(Triomab)/콰드roma(Quadroma), 뉘-인투-홀, 크로스맵(CrossMab), 정전기적으로 매칭된 항체, LUZ-Y, 가닥 교환 조작된 도메인 바다, 바이클로닉(Biclonic) 및 듀오바디(DuoBody).
- [0201] 항체 단편(예: F(ab) 및 F(ab')₂ 단편)의 사용 이점에는 항체의 Fc 부분과 세포(예: 대식세포, 수지상 세포, 호중구, NK 세포 및 B 세포) 상의 Fc 수용체 사이의 비-특이적인 결합의 제거가 포함된다. 또한, 이들의 더 작은 크기로 인해 이들은 더욱 효율적으로 조직에 침투할 수 있다.
- [0202] 이중이량체성 항체 또는 비대칭 항체는 항체 아암에 다양한 약물을 부착시키기 위해 더 큰 가요성 및 새로운 포맷을 가능하게 한다. 이중이량체성 항체를 생성하는 일반적인 포맷 중 하나는 "뉘-인투-홀" 포맷이다. 이 포맷은 항체에서 불변 영역의 중쇄 부분에 대해 특이적이다. "뉘" 부분은 작은 아미노산을 "홀"에 맞는 더 큰 것으로 대체시킴으로써 조작되고, "홀"은 큰 아미노산을 더 작은 것으로 대체시킴으로써 조작된다. "뉘"을 "홀"에 연결하는 것은 각각의 쇠 사이의 디설피드 결합이다. "뉘-인투-홀" 형태는 항체 의존적인 세포 매개된 세포독성을 용이하게 한다. 단일 사슬 가변 단편(scFv)은 짧은 링커 펩티드를 통해 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인에 연결된다. 링커에는 더 큰 가요성을 제공하는 글리신 및 특이성을 제공하는 세린/트레오닌이 풍부하다. 2개의 상이한 scFv 단편은 함께 힌지 영역을 통해 중쇄의 불변 도메인 또는 경쇄의 불변 도메인에 연결될 수 있다. 이는 항체 이중특이성을 제공하여, 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가능하게 한다. "뉘-인투-홀" 포맷은 이중이량체 형성을 증강시키지만, 동중이량체 형성을 억제하지 않는다.

[0203] 이중이량체화를 뒷받침하는 몇몇 접근법이 예를 들어 국제(PCT) 공개 번호 W096/27011, W098/050431, W02007/110205, W02007/147901, W02009/089004, W02010/129304, W02011/90754, W02011/143545, W02012/058768, W02013/157954 및 W02013/096291, 및 유럽 특허 공개 번호 EP1870459에 기재되어 있다. 전형적으로, 관련 기술분야에 공지된 접근법에서, 제1 중쇄의 CH₃ 도메인 및 제2 중쇄의 CH₃ 도메인 둘 다 상보적인 방식으로 조작되어, 하나의 조작된 CH₃ 도메인을 포함하는 중쇄가 동일한 구조의 또 다른 중쇄와 더 이상 동중이량체화될 수 없다(예를 들어, CH₃-조작된 제1 중쇄는 또 다른 CH₃-조작된 제1 중쇄와 더 이상 동중이량체화될 수 없고; CH₃-조작된 제2 중쇄는 또 다른 CH₃-조작된 제2 중쇄와 더 이상 동중이량체화될 수 없음). 이로써, 하나의 조작된 CH₃ 도메인을 포함하는 중쇄는 상보적인 방식으로 조작된 CH₃ 도메인을 포함하는 또 다른 중쇄와 이중이량체화된다. 결과적으로, 제1 중쇄의 CH₃ 도메인 및 제2 중쇄의 CH₃ 도메인은 아미노산 치환에 의해 상보적인 방식으로 조작되어, 제1 중쇄 및 제2 중쇄가 이중이량체화되는 반면에, 제1 중쇄 및 제2 중쇄는 더 이상 동중이량체화될 수 없다(예를 들어, 입체적인 이유로).

[0204] **III. 약학 조성물**

[0205] 치료적 사용을 위해, 용합 단백질 및/또는 항체 접합체는 바람직하게는 제약상 허용가능한 담체와 조합된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 합리적인 이익/위험 비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0206] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학상 허용가능한 담체"는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 합리적인 이익/위험 비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 완충제, 담체 및 부형제를 지칭한다. 제약상 허용가능한 담체에는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충된 식염수 용액, 물, 에멀전(예: 유/수 또는 수/유 에멀전) 및 다양한 유형의 습윤제가 포함된다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아주반트의 예에 대해서는, 예를 들어 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]를 참고한다. 제약상 허용가능한 담체에는 제약학적 투여와 상용성인 완충제, 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 제약상 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0207] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 예를 들어 조성물의 pH, 삼투성, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형시키거나, 유지하거나 또는 보존하기 위해 제형 물질을 함유할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 적합한 제형 물질에는 아미노산(예: 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항미생물제; 항산화제(예: 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제(예: 보레이트, 비카르보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기 산); 벌크화제(예: 만니톨 또는 글리신); 킬레이팅제(예: 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예: 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 당류; 이당류; 및 다른 탄수화물(예: 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예: 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예: 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온(예: 나트륨); 보존제(예: 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예: 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜(예: 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화제; 계면활성제 또는 습윤제(예: 플루로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팜); 안정성 증강제(예: 수크로스 또는 소르비톨); 장성 증강제(예: 알칼리 금속 할로젠화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약학적 아주반트가 포함되나 이로 제한되지 않는다([Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.(Mack Publishing Company, 1990] 참고).

[0208] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 나노입자, 예를 들어 중합체성 나노입자, 리포솜, 또는 미셀을 함유할 수 있다([Anselmo et al.(2016) Bioeng. Transl. Med. 1: 10-29] 참고).

[0209] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 지속된- 또는 제어된-전달 제형을 함유할 수 있다. 지속된- 또는 제어된-전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생분해성 미세입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하기 위한 기술은 또한 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 지속된-방출 제제에는 예를 들어 성형 물품, 예를 들어 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태의 다공성 중합체성 미세입자 또는 반투과성 중합체 매트릭스가 포함될 수 있다. 지속

된 방출 매트릭스에는 폴리에스테르, 히드로겔, 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 폴리(2-히드록시에틸-이네타크릴레이트), 에틸렌 비닐 아세테이트, 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산이 포함될 수 있다. 지속된 방출 조성물에는 또한 관련 기술분야에 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있는 리포솜이 포함될 수 있다.

[0210] 본원에 개시된 시알리다제 융합 단백질 또는 항체 접합체를 함유하는 약학 조성물은 투여 단위 형태로 제시될 수 있고, 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물은 그의 의도된 투여 경로에 상용성하도록 제형화되어야 한다. 투여 경로의 예는 정맥내(IV), 피내, 흡입, 경피, 국소, 경점막, 경막내 및 직장 투여이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 항체, 시알리다제 융합 단백질, 또는 항체 접합체는 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 시알리다제 융합 단백질 또는 항체 접합체는 종양내 주사에 의해 투여된다. 유용한 제형은 제약학 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.(Mack Publishing Company, 1990)]을 참고한다. 비경구 투여에 적합한 제형 성분에는 멸균성 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이팅제, 예컨대 EDTA; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 장성을 조정하기 위한 작용제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스가 포함된다.

[0211] 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체에는 생리식염수, 정균수, Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, NJ) 또는 포스페이트 완충된 식염수(PBS)가 포함된다. 담체는 제조 및 보관 조건으로 안정해야 하고, 미생물에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0212] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 안정화제를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 양이온, 예컨대 2가 양이온이다. 특정 실시양태에서, 양이온은 칼슘 또는 마그네슘이다. 양이온은 염의 형태, 예컨대 염화칼슘(CaCl₂) 또는 염화마그네슘(MgCl₂)일 수 있다.

[0213] 특정 실시양태에서, 안정화제는 약 0.05 mM 내지 약 5 mM의 양으로 존재한다. 예를 들어, 안정화제는 약 0.05 mM 내지 약 4 mM, 약 0.05 mM 내지 약 3 mM, 약 0.05 mM 내지 약 2 mM, 약 0.05 mM 내지 약 1 mM, 약 0.05 mM 내지 약 0.5 mM, 약 0.5 mM 내지 약 4 mM, 약 0.5 mM 내지 약 3 mM, 약 0.5 mM 내지 약 2 mM, 약 0.5 mM 내지 약 1 mM, 약 1 mM 내지 약 4 mM, 약 1 mM 내지 약 3 mM 또는 약 1 mM 내지 약 2 mM의 양으로 존재할 수 있다.

[0214] 제약 제형은 바람직하게는 멸균성이다. 멸균화는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 동결건조 및 재구성 전에 또는 후에 여과 멸균화를 수행할 수 있다.

[0215] 본원에 기재된 조성물은 국소적으로 또는 전신으로 투여될 수 있다. 투여는 일반적으로 비경구 투여일 것이다. 바람직한 실시양태에서, 약학 조성물은 피하 투여되고, 훨씬 더 바람직한 실시양태에서 정맥내로 투여된다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균성 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액, 및 에멀전이 포함된다.

[0216] 일반적으로, 활성 성분, 예를 들어 융합 단백질 및/또는 항체 접합체의 치료 유효량은 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10mg/kg의 범위이다. 투여되는 양은 치료할 질환 또는 징후의 유형 및 정도, 환자의 전반적인 건강 상태, 항체의 생체내 효능, 제약 제형, 및 투여 경로와 같은 변수에 따라 좌우될 것이다. 초기 용량은 원하는 혈액-수준 또는 조직-수준을 신속히 달성하기 위해 상한 수준을 넘어 증가될 수 있다. 대안으로, 초기 용량은 최적 용량보다 적을 수 있고, 1일 용량은 치료 과정에 걸쳐 점진적으로 증가될 수 있다. 인간 용량은 예를 들어 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg으로 실행되도록 설계된 통상적인 I상 용량 상승 연구에서 최적화될 수 있다. 투여 빈도는 투여 경로, 용량, 융합 단백질 및/또는 항체 접합체의 혈청 반감기, 및 치료할 질환과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예시적인 투여 빈도는 1일 1회, 1주 1회 및 2주마다 1회이다. 바람직한 투여 경로는 비경구, 예를 들어 정맥내 주입이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질 및/또는 항체 접합체는 동결건조된 다음, 투여 시점에 완충된 식염수에서 재구성된다.

[0217] **IV. 치료 용도**

[0218] 본원에 개시된 조성물 및 방법을 이용하여 대상체에서 다양한 형태의 암을 치료하거나 또는 대상체에서 암 성장을 억제할 수 있다. 본 발명은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 시알리다제 항-PD-1 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체의 유효량을 단독으로 또는 대상체에서 암을 치료하는 또 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용된

바와 같이, 용어 "유효량"은 이익 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 활성 작용제(예: 본 발명에 따른 융합 단백질)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 용량으로 투여될 수 있고, 특정한 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0219] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체, 예를 들어 인간에서 질환의 치료를 의미한다. 여기에는 다음이 포함된다: (a) 질환의 억제, 즉, 그의 발달의 정지; 및 (b) 질환의 경감, 즉, 질환 상태의 퇴행 유발. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체에는 바람직하게는 포유동물(예: 무린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)이 포함되나 이로 제한되지 않고, 더욱 바람직하게는 인간이 포함된다.

[0220] 암의 예에는 고형 종양, 연조직 종양, 조혈 종양 및 전이성 병변이 포함된다. 조혈 종양의 예에는 백혈병, 급성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), B-세포, T-세포 또는 FAB ALL, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 예를 들어 형질전환된 CLL, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 털모양 세포 백혈병, 골수이형성 증후군(MDS), 림프종, 호지킨 질환, 악성 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 다발성 골수종, 또는 리히터 증후군(리히터 형질전환)이 포함된다. 고형 종양의 예에는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종, 선암종 및 암종, 예컨대 두경부(예: 인두), 갑상선, 폐(소세포 또는 비-소세포 폐 암종(NSCLC)), 유방, 림프, 위장(예: 구강, 식도, 위, 간, 췌장, 소장, 결장 및 직장, 항문관), 생식기 및 비뇨생식관(예: 신장, 요로상피, 방광, 난소, 자궁, 자궁경부, 자궁내막, 전립선, 고환), CNS(예: 신경 또는 신경교 세포, 예를 들어 신경모세포종 또는 신경교종) 또는 피부(예: 흑색종 및 전이성 메르켈 세포 암종(MCC))에 영향을 미치는 것들이 포함된다.

[0221] 특정 실시양태에서, 암은 상피암, 예를 들어 시알화된 글리칸의 발현을 상향조절하는 상피암이다. 예시적인 상피암에는 자궁내막암, 결장암, 난소암, 자궁경부암, 외음부암, 자궁암 또는 나팔관암, 유방암, 전립선암, 폐암, 췌장암, 비뇨기암, 방광암, 두경부암, 구강암 및 간암이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 상피암에는 또한 암종, 예를 들어 세엽세포 암종, 선포세포 암종, 선양성 암종, 선양 양성 암종, 선암종, 부신 피질의 암종, 폐포성 암종, 폐포성 세포 암종, 기저 세포 암종, 기저세포 암종, 기저양 암종, 기저 편평상피 세포 암종, 세기관지폐포성 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 대뇌모양 암종, 담관세포 암종, 용모막 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 자궁체부 암종, 체모양 암종, 쿠라세 암종, 피각 암종, 원주형 암종, 원주 세포 암종, 관암종, 듀립 암종, 배아 암종, 뇌질모양 암종, 유포피 암종, 선양 상피 암종, 외장성 암종, 궤양 유래 암종, 섬유성 암종, 교상 암종, 아교양 암종, 거대 세포 암종, 거대세포 암종, 선암종, 파립 세포 암종, 모상 암종, 유허 암종, 간 세포 암종, 허슬 세포 암종, 히알린 암종, 유부신 암종, 소아 배아 암종, 제자리 암종, 상피내 암종, 상피내 암종, 크롬페처 암종, 콜치츠키-세포 암종, 대세포 암종, 수정체 암종, 수정체의 암종, 지방종성 암종, 림프상피 암종, 속질 암종, 수질 암종, 흑색종 암종, 물레 암종, 점액소 암종, 점액성 암종, 점막세포 암종, 점막표피양 암종, 점막 암종, 점액 암종, 점액모양 암종, 비인두 암종, 귀리 세포 암종, 골화성 암종, 유골 암종, 유두상 암종, 문맥주위 암종, 침습전 암종, 유극 세포 암종, 수질모양 암종, 신장의 신장 세포 암종, 저장 세포 암종, 육종성 암종, 슈나이더 암종, 경성 암종, 음낭 암종, 반지 세포 암종, 단순 암종, 소세포 암종, 솔레노이드 암종, 타원체 세포 암종, 방추 세포 암종, 해면 암종, 편평상피 암종, 편평상피 세포 암종, 스트링 암종, 혈관확장성 암종, 모세혈관확장성 암종, 이행 세포 암종, 결절 암종, 결절성 암종, 사마귀모양 암종 및 빌로섬 암종이 포함된다.

[0222] 특정 실시양태에서 암은 폐세기관지폐포 암종(BAC), 방광암, 여성 생식기 악성 종양(예: 자궁 장액 암종, 자궁 내막 암종, 외음부 편평 세포 암종 및 자궁 육종), 난소 표면 상피 암종(예: 난소의 투명 세포 암종, 상피성 난소암, 나팔관암 및 원발성 복막암), 유방암, 비소세포 폐암(NSCLC), 남성 생식기 악성 종양(예: 고환암), 후복막 또는 복막 암종, 위식도 선암종, 식도위 접합부 암종, 간 간세포 암종, 식도 및 식도위 접합부 암종, 자궁경부암, 담관암종, 췌장 선암종, 간의 담관 선암종, 소장 악성종양, 위 선암종, 미지의 원발성 암(CUP), 결장직장 선암종, 식도 암종, 전립선 선암종, 신장암, 두경부 편평 암종, 흉선 암종, 비흑색종 피부암, 갑상선 암종(예: 유두암종), 두경부암, 항문 암종, 비상피성 난소암(비-EOC), 전이성 요로상피암종(UC), 포도막 흑색종, 악성 흉막 중피종, 소세포 폐암(SCLC), 중추 신경계 암, 신경내분비 종양 및 연조직 종양으로부터 선택된다.

[0223] 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, 비소세포 폐암, 결장암, 유방암, 방광암 또는 신장암이다.

[0224] 특정 실시양태에서, 암은 선암종이다. 특정 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 불응성 암이다.

[0225] 특정 실시양태에서, 암은 항체, 예를 들어 켈브롤리주맵에 의한 치료에 대해 내성 또는 비반응성이다.

- [0226] 특정 실시양태에서, 암은 PD-1과 연관되거나 PD-1에 의해 매개된다. 특정 실시양태에서, 암은 PD-L1-발현 암이고, 예를 들어 암은 PD-L1을 발현하는 세포를 포함한다.
- [0227] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제 및/또는 양식과 조합되어 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합되어" 투여되는 것은, 대상체가 장애를 앓는 과정 동안에 2가지(또는 그 초과) 상이한 치료가 대상체에게 전달되어, 환자에 대한 치료 효과가 소정 시점에서 겹치는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 한 치료의 전달은 두번째의 전달이 시작될 때 여전히 발생하고 있어서, 투여 측면에서 겹친다. 이는 본원에서 때때로 "동시" 또는 "공동 전달"로 지칭된다. 다른 실시양태에서, 한 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 이러한 경우의 특정 실시양태에서, 치료는 조합 투여로 인해 더욱 효과적이다. 예를 들어, 두번째 치료가 더욱 효과적이고, 예를 들어 동등한 효과가 더 적은 두번째 치료에서 나타나거나, 또는 두번째 치료가 첫번째 치료의 부재하에 투여된 경우에 나타나는 것에 비해 두번째 치료가 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 또는 유사한 상황이 첫번째 치료에 의해 나타난다. 특정 실시양태에서, 전달은 장애와 관련된 증상 또는 다른 매개변수에서의 감소가 다른 것의 부재하에 전달된 한 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 한다. 두 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 더 클 수 있다. 전달된 첫번째 치료의 효과가 두번째가 전달될 때 여전히 검출가능하도록 전달될 수 있다.
- [0228] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 요법, 예를 들어 수술, 방사선 요법, 또는 또 다른 치료 제제의 투여와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법에는 화학요법, 예를 들어 세포독성제가 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법에는 표적화된 요법, 예를 들어 티로신 키나제 억제제, 프로테아솜 억제제, 또는 프로테아제 억제제가 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가 요법에는 항염증성, 항혈관형성, 항섬유성 또는 항증식성 화합물, 예를 들어 스테로이드, 생물학적 면역조절제, 단일클론 항체, 항체 단편, 압타머, siRNA, 안티센스 분자, 융합 단백질, 시토카인, 시토카인 수용체, 기관지확장제, 스타틴, 항염증제(예: 메토티렉세이트) 또는 NSAID가 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가 요법에는 상이한 부류의 치료제의 조합이 포함될 수 있다.
- [0229] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 제2 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 체크포인트 억제제는 예를 들어 제2 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, CTLA-4 길항제, 아테노신 A2A 수용체 길항제, B7-H3 길항제, B7-H4 길항제, BTLA 길항제, KIR 길항제, LAG3 길항제, TIM-3 길항제, VISTA 길항제 및 TIGIT 길항제로부터 선택될 수 있다.
- [0230] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 제2 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. PD-1은 과활성 면역 반응을 방지하기 위해 적절한 시점에서 T-세포 활성을 억제하거나 또는 달리 조절하는 면역계 체크포인트로서 작용하는 T-세포 표면 상에 존재하는 수용체이다. 그러나 암 세포는 T-세포 활성을 차단하거나 또는 조절하기 위해 T-세포 표면 상의 PD-1과 상호작용하는 리간드, 예를 들어 PD-L1을 발현함으로써 이 체크포인트를 이용할 수 있다. 예시적인 PD-1/PD-L1 기반 면역 체크포인트 억제제에는 항체 기반 치료제가 포함된다. PD-1/PD-L1 기반 면역 체크포인트 억제를 이용하는 예시적인 치료 방법은 미국 특허 번호 8,728,474 및 9,073,994, 및 EP 특허 번호 1537878B1에 기재되어 있고, 예를 들어 항-PD-1 항체의 사용이 포함된다. 예시적인 항-PD-1 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 8,952,136, 8,779,105, 8,008,449, 8,741,295, 9,205,148, 9,181,342, 9,102,728, 9,102,727, 8,952,136, 8,927,697, 8,900,587, 8,735,553 및 7,488,802에 기재되어 있다. 예시적인 항-PD-1 항체에는 예를 들어 니블루맵(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb Co.), 캄브롤리주맵(Keytruda®, Merck Sharp & Dohme Corp.), PDR001(Novartis Pharmaceuticals) 및 피딜리주맵(CT-011, Cure Tech)이 포함된다. 예시적인 항-PD-L1 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 9,273,135, 7,943,743, 9,175,082, 8,741,295, 8,552,154 및 8,217,149에 기재되어 있다. 예시적인 항-PD-L1 항체에는 아테졸리주맵(Tecentriq®, Genentech), 두르발루맵(AstraZeneca), MEDI4736, 아벨루맵 및 BMS 936559(Bristol Myers Squibb Co.)가 포함된다.
- [0231] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 CTLA-4 억제제와 조합되어 투여된다. CTLA-4 경로에서, T-세포 상의 CTLA-4와 (암 세포가 아니라) 항원 제시 세포 표면 상의 그의 리간드(예: B7-1로도 알려진 CD80, 그리고 CD86)의 상호작용은 T-세포 억제를 유도한다. 예시적인 CTLA-4 기반 면역 체크포인트 억제 방법은 미국 특허 번호 5,811,097, 5,855,887, 6,051,227에 기재되어 있다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720, 6,682,736, 7,311,910; 7,307,064, 7,109,003, 7,132,281, 6,207,156, 7,807,797, 7,824,679, 8,143,379, 8,263,073, 8,318,916, 8,017,114, 8,784,815 및 8,883,984, 국제(PCT) 공개 번호 W098/42752, W000/37504 및 W001/14424, 및 유럽 특허 번호 EP 1212422 B1에 기재되어 있다. 예시적인 CTLA-4 항체에는 이

필리무맘 또는 트레멜리무맘이 포함된다.

- [0232] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 CTLA-4 억제제, 예를 들어 본원에 개시된 CTLA-4 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0233] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 IDO 억제제와 조합되어 투여된다. 예시적인 IDO 억제제에는 1-메틸-D-트립토판(인독시모드로 공지됨), 에파카도스타트(INCB24360), 나복시모드(GDC-0919) 및 BMS-986205가 포함된다.
- [0234] 본원에 기재된 방법 또는 조성물과 조합되어 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제에는 예를 들어 항미소관제, 토포아이스머라제 억제제, 항대사물, 단백질 합성 및 분해 억제제, 유사분열 억제제, 알킬화제, 백금산염제, 핵산 합성 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제(HDAC 억제제, 예를 들어, 보리노스타트(SAHA, MK0683), 엔티노스타트(MS-275), 파노비노스타트(LBH589), 트리코스타틴 A(TSA), 모세티노스타트(MGCD0103), 벨리노스타트(PXD101), 로미렙신(FK228, 렘시캡티드)), DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 에틸렌이민, 알킬 술포네이트, 트리아젠, 엽산염 유사체, 뉴클레오시드 유사체, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, 빈카 알칼로이드, 탁산, 에포틸론, 삼입제, 신호 변환 경로를 방해할 수 있는 작용제, 아포토시스 및 방사선을 촉진시키는 작용제, 또는 독성 작용제를 전달하기 위해 표면 단백질에 결합하는 항체 분자 접합체가 포함된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물과 함께 투여될 수 있는 세포독성제는 백금-기반 작용제(예: 시스플라틴), 시클로포스파미드, 다카르바진, 메토틱세이트, 플루오로우라실, 겐시타빈, 카페시타민, 히드록시우레아, 토포테칸, 이리노테칸, 아자시티딘, 보리노스타트, 익사베필론, 보르테조미, 탁산(예: 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 브로민화에티듬, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 콜히친, 안트라시클린(예: 독소루비신 또는 에피루비신) 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 1-테히드로테스토스테론, 글로코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀론, 퓨로마이신, 리신 또는 메이탄시노이드이다.
- [0235] 본 발명은 또한 세포, 조직 또는 대상체에서 HLA-DR, CD86, CD83, IFN γ , IL-1b, IL-6, TNF α , IL-17A, IL-2, 또는 IL-6의 발현을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포, 조직 또는 대상체를 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 수지상 세포 및 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)로부터 선택된다.
- [0236] 특정 실시양태에서, 세포, 조직 또는 대상체에서 HLA-DR, CD86, CD83, IFN- γ , IL-1b, IL-6, TNF α , IL-17A, IL-2, 또는 IL-6의 발현은 융합 단백질 또는 항체 접합체와 접촉한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 세포 또는 조직에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 유전자 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 ELISA 또는 루미넥스 멀티플렉스 검정에 의해 측정될 수 있다.
- [0237] 본 발명은 또한 종양으로 면역 세포 침윤의 촉진을 필요로 하는 대상체에서 종양으로 면역 세포의 침윤을 촉진시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역 세포는 T-세포, 예를 들어, CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ T-세포, 예를 들어 CD69⁺CD8⁺ 및/또는 GzmB⁺CD8⁺ T-세포이다. 특정 실시양태에서, 면역 세포는 천연 킬러(NK) 세포이다.
- [0238] 특정 실시양태에서, 대상체에서 종양으로 면역 세포의 침윤은 융합 단백질 또는 항체 접합체를 투여한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 종양 및/또는 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 종양으로의 면역 세포 침윤은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 항체 염색에 의해 측정될 수 있다.
- [0239] 본 발명은 또한 순환하는 천연 킬러(NK) 세포의 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 순환하는 천연 킬러(NK) 세포의 양을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 융합 단백질 또는 항체 접합체의 투여 전에 비해 순환하는 NK 세포의 수를 증가시키기 위해 대상체에게 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질, 항체 접합체 또는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0240] 특정 실시양태에서, 대상체에서 순환하는 NK 세포의 수는 융합 단백질 또는 항체 접합체를 투여한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 대상체에서 순환하는 NK 세포는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 항체 염색에 의해 측정될 수 있다.
- [0241] 본 발명은 또한 배수 림프절에서 T-세포의 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 배수 림프절에서 T-세포의 수를 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 융합 단백질, 항체 접합체 또는 약학 조성물의 투여 전에 비해 배수 림프절에서 T-세포의 수를 증가시키기 위해 대상체에게 융합 단백질, 항체 접합체 및/또는 약학 조성물, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질, 항체 접합체 및/또는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역 세포는 T-세포, 예를 들어 CD4+ 및/또는 CD8+ T-세포이다.
- [0242] 특정 실시양태에서, 대상체에서 배수 림프절에서 T-세포의 수는 융합 단백질, 항체 접합체 또는 약학 조성물을 투여한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 대상체에서 배수 림프절에서 T-세포는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 항체 염색에 의해 측정될 수 있다.
- [0243] 본 발명은 또한 세포, 조직 또는 대상체에서 Cd3, Cd4, Cd8, Cd274, Ctla4, Icos, Pcdcl, Lag3, Il6, Il1b, Il12, Ifng, Ifnal, Mx1, Gzmb, Cxcl9, Cxcl12 및/또는 Cc15의 발현을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 융합 단백질, 항체 접합체 또는 약학 조성물과 접촉하기 전의 세포, 조직 또는 대상체에 비해 Cd3, Cd4, Cd8, Cd274, Ctla4, Icos, Pcdcl, Lag3, Il6, Il1b, Il12, Ifng, Ifnal, Mx1, Gzmb, Cxcl9, Cxcl12 및/또는 Cc15의 발현을 증가시키기 위해 세포, 조직 또는 대상체를 융합 단백질, 항체 접합체 및/또는 약학 조성물, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질, 항체 접합체 및/또는 약학 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0244] 특정 실시양태에서, 세포, 조직 또는 대상체에서 Cd3, Cd4, Cd8, Cd274, Ctla4, Icos, Pcdcl, Lag3, Il6, Il1b, Il12, Ifng, Ifnal, Mx1, Gzmb, Cxcl9, Cxcl12 및/또는 Cc15의 발현은 융합 단백질, 항체 접합체 또는 약학 조성물과 접촉한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 세포, 조직 또는 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 유전자 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 ELISA, 루미넥스 멀티플렉스 검정, 또는 나노스트링 기술에 의해 측정될 수 있다.
- [0245] 본 발명은 또한 세포 또는 조직으로부터 시알산을 제거하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포 또는 조직을 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 대상체에게 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하여, 세포로부터 시알산을 제거하는 것을 포함하는, 대상체에서 세포로부터 시알산을 제거하는 방법을 제공한다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 세포는 종양 세포, 수지상 세포(DC) 또는 단핵구이다. 특정 실시양태에서, 세포는 단핵구이고, 상기 방법은 단핵구 상에서 MHC-II 분자(예: HLA-DR)의 발현을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 세포 또는 조직에서 MHC-II 분자의 발현은 융합 단백질 및/또는 항체 접합체와 접촉한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 세포 또는 조직에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 유전자 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 ELISA, 루미넥스 멀티플렉스 검정 또는 유세포분석법에 의해 측정될 수 있다.
- [0247] 본 발명은 또한 종양 세포의 식균작용을 증강시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 종양 세포로부터 시알산을 제거하는데 효과적인 양으로 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체를 종양 세포와 접촉시켜 종양 세포의 식균작용을 증강시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 종양 세포로부터 시알산을 제거하는데 효과적인 양으로 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하여 종양

세포의 식균작용을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 중앙 세포의 식균작용을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

- [0248] 특정 실시양태에서, 식균작용은 융합 단백질 및/또는 항체 접합체와 접촉하지 않았거나 또는 접촉한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 중앙 세포 또는 중앙 세포 집단에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 식균작용은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0249] 본 발명은 또한 수지상 세포(DC)를 활성화시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 DC를 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체로 처리된 적이 있는 중앙 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물을 대상체에서 중앙 세포로부터 시알산을 제거하는데 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 DC 또는 DC 집단을 활성화시키는 것을 포함하는, 대상체에서 수지상 세포(DC) 또는 DC 집단을 활성화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0250] 특정 실시양태에서, DC 또는 DC 집단의 활성화는 융합 단백질 및/또는 항체 접합체로 처리된 적이 있는 중앙 세포와 접촉하지 않았거나 또는 접촉한 적이 없는 유사한 또는 달리 동일한 DC 또는 DC 집단에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900% 또는 적어도 약 1,000%만큼 증가된다. 활성화는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0251] 본 발명은 또한 T 세포를 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, 시글렉-15 결합 활성을 감소시켜 중앙 미세환경에서 항종양 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 융합 단백질 및/또는 항체 접합체, 예를 들어 본원에 개시된 융합 단백질 또는 항체 접합체를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하여, 대상체에서 항종양 활성(예: T 세포 활성)을 증가시키는 것을 포함하는, 시글렉-15 결합 활성을 감소시켜 환자의 중앙 미세환경에서 항종양 활성을 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- [0252] 특정 실시양태에서, 시글렉-15 결합 활성은 융합 단백질 및/또는 항체 접합체와 접촉하지 않았거나 또는 접촉한 적이 없는 시글렉-15에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75% 또는 약 100%만큼 감소된다. 결합은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0253] 명세서에 걸쳐, 조성물이 구체적인 성분을 갖거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 또는 공정 및 방법이 구체적인 단계를 갖거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 인용된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 본 발명의 조성물이 있고, 인용된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 본 발명에 따른 공정 및 방법이 있는 것으로 추가로 고려된다.
- [0254] 출원에서, 요소 또는 성분이 인용된 요소 또는 성분의 목록에 포함되고/거나 그로부터 선택된다고 하는 경우, 이는 요소 또는 성분이 인용된 요소 또는 성분 중 어느 하나일 수 있거나, 또는 요소 또는 성분이 인용된 요소 또는 성분 중 2개 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0255] 추가로, 이는 본원에 기재된 조성물 또는 방법의 요소 및/또는 특징이 본원에서 명시적이든 암시적이든 간에 본 발명의 개념 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 방식으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정한 화합물에 대한 언급이 있는 경우, 해당 화합물은 문맥상 달리 이해되지 않는다면 본 발명의 조성물의 다양한 실시양태에서 및/또는 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 달리 말하면, 본 출원 내에서, 실시양태는 명확하고 간결한 출원이 작성되고 도시되도록 하는 방식으로 기재되고 도시되었지만, 실시양태가 본 교시내용 및 발명(들)로부터 벗어나지 않고 다양하게 조합되거나 또는 분리될 수 있는 것으로 의도되고 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재되고 도시된 모든 특징이 본원에 기재되고 도시된 본 발명(들)의 모든 측면에 적용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0256] 문맥 및 용법상 달리 이해되지 않는다면 표현 "중 적어도 하나"에는 상기 표현 뒤에 개별적으로 인용된 각각의 대상 및 인용된 대상 중 2개 이상의 다양한 조합이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 3개 이상의 인용된 대상과 관련하여 표현 "및/또는"은 문맥상 달리 이해되지 않는다면 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.
- [0257] 문법적 등가물을 비롯하여 용어 "포함하다", "포함하는", "갖다", "갖는", "함유하다" 또는 "함유하는"의 사용

은 문맥상 달리 구체적으로 명시되거나 또는 이해되지 않는다면 일반적으로 개방적이고 비제한적이며, 예를 들어 추가의 인용되지 않은 요소 또는 단계를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0258] 용어 "약"이 정량적인 값 앞에서 사용되는 경우, 본 발명은 구체적으로 달리 명시되지 않는다면 구체적인 정량적인 값 자체를 또한 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 달리 나타내거나 또는 추론되지 않는다면 공칭 값으로부터 ±10% 변동을 지칭한다.

[0259] 본 발명이 여전히 작동 가능하다면 단계의 순서 또는 특정한 작용을 수행하는 순서가 중요하지 않음을 이해해야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작동이 동시에 수행될 수 있다.

[0260] 본원에서 임의의 모든 예시 또는 예시적인 용어, 예를 들어 "예컨대" 또는 "비롯하여"의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 설명하기 위해 의도되며, 청구되지 않는다면 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 어떠한 용어도 본 발명의 실시예에 필수적인 것으로 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0261] **실시예**

[0262] 하기 실시예는 단순히 설명하는 것이고, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위 또는 내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0263] **실시예 1**

[0264] 이 실시예는 재조합 인간 시알리다제(Neu1, Neu2, 및 Neu3)의 구축을 기재한다.

[0265] 인간 시알리다제 Neu1, Neu2, Neu3(이소형 1) 및 Neu4(이소형 1)는 10⁰His 태그를 갖는 분비된 단백질로서 발현되었다. Neu1을 분비된 단백질로서 발현시키기 위해, 천연 N 말단 신호 펩티드 (MTGERPSTALPDRRWGPRILGFWGGCRVWVFAAIFLLLSLAASWSKA; SEQ ID NO: 27)를 MDMRVAQLGLLLLWLPGARC(SEQ ID NO: 28)로 대체하고, C 말단 리소좀 신호 모티프(YGTL; SEQ ID NO: 29)를 제거하였다. Neu2, Neu3 및 Neu4를 분비된 단백질로서 발현시키기 위해, N 말단 신호 펩티드 MDMRVAQLGLLLLWLPGARC(SEQ ID NO: 28)를 각각에 첨가하였다.

[0266] N-말단 6xHis 태그를 갖는 pCEP4 포유동물 발현 벡터를 사용하여 24-웰 플레이트에서 HEK293F 인간 세포의 200mL 형질감염에서 시알리다제를 발현시켰다. 시알리다제는 Ni-NTA 컬럼을 사용하여 정제하고, UV-Vis 분광광도계(NanoDrop)에 의해 정량화하고, 도 1에 도시된 바와 같이 SDS-PAGE에 의해 실험하였다. Neu1은 ~3 µg/ml의 수율로 잘 발현되었고, 주로 단량체 형태로 존재하였다. Neu2 및 Neu3 발현 각각은 ~0.15 µg/mL의 수율을 갖고, 각각 주로 이량체 형태로 존재하였다. Neu4는 나노드랩에 의해 측정시 검출가능한 발현 수율을 갖지 않았다. 발현에 대한 양성 대조군으로 사용된 살모넬라 티피무리움으로부터의 박테리아 시알리다제(St-시알리다제; SEQ ID NO: 30)는 Neu1에 필적하는 수율을 제공하고, 주로 단량체 형태로 존재하였다.

[0267] 재조합에 의해 발현된 시알리다제의 활성은 형광원성 기질 4-메틸움벨리페틸-N-아세틸뉴라민산(4MU-NeuAc)으로부터 시알산의 방출을 측정함으로써 검정하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, Neu1은 무-효소 대조군보다 높은 검출가능한 활성을 갖지 않았고, 이는 이전의 보고와 일치하며, Neu1이 베타-갈락토시다제 및 보호성 단백질/카텝신 A(PPCA)와 복합체를 형성하지 않는 경우에는 비활성임을 나타낸다. Neu2 및 Neu3은 활성이었다. Neu2 및 Neu3을 사용하여 효소 동역학 검정을 수행하였다. 1 nM의 고정된 농도의 효소를 4,000 µM 내지 7.8 µM 범위의 농도에서 형광원성 기질 4MU-NeuAc와 함께 인큐베이션하였다. 검정을 산성(pH 5.6) 및 중성(pH 7) 조건 둘 다에서 수행하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, Neu2 및 Neu3 둘 다 산성 및 중성 조건에서 활성이었고, 이전에 보고된 것에 필적하는 효소 동역학을 나타내었다.

[0268] 재조합에 의해 발현된 대부분의 시알리다제는 비환원 SDS-PAGE 겔 상에서 응집체 또는 이량체로서 작동하였다. 환원제 디티오트레이톨(DTT)로의 후속적인 처리는 환원 SDS-PAGE 겔 상에서 42 kDa에서 작동한 단량체 형태의 효소를 생성하였다(도 1).

[0269] **실시예 2**

[0270] 이 실시예는 항-PD-1 항체 시알리다제 접합체(ASC)의 구성을 설명한다.

[0271] 항-PD-1 항체 ASC의 예시적인 구성은 "야누스"로 지칭되고, 하나의 항체 암(하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 포함) 및 Fc의 한 암의 N-말단에 융합된 시알리다제와의 하나의 시알리다제-Fc 융합을 포함한다. 야누스 ASC의 각 Fc 도메인 폴리펩티드는 이중이량체화를 위한 "놉"(T366Y) 또는 "홀"(Y407T) 돌연변이를 포함한다(EU 넘버링에 따

른 잔기 번호, Kabat, E.A., *et al.*(1991) *supra* 참조)(예: 도 6b 참조).

- [0272] 제1 야누스 ASC는 M1D, V6Y, P62G, A93E, I187K 및 C332A 돌연변이가 있는 Neu2, 웹브롤리주맵 및 항-PD-1 항체를 사용하여 구성되었다. 이 ASC(ASC # 1로 지칭되고, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 104에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 77을 갖는 제1 폴리펩티드 사슬, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 110에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 105를 갖는 제2 폴리펩티드 사슬 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 114에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 111을 갖는 제3 폴리펩티드 사슬을 포함함)는 하기 기술된 바와 같이 SDS-PAGE를 사용하여 순도 및 4MU-NeuAc를 사용하여 효소 활성을 표현하고 특성화하였다.
- [0273] ASC # 1은 pCEP4 포유류 발현 벡터를 사용하여 Expi293 인간 세포의 1,000mL 형질감염에서 발현되었다. 이 ASC를 단백질 A에 이어 세라믹 하이드록시아파타이트 크로마토그래피를 사용하여 정제하고, UV-Vis 분광광도계(NanoDrop)로 정량화하고, SDS-PAGE로 조사하였다.
- [0274] ASC # 1의 활성은 형광 기질인 4-메틸움벨리페틸-N-아세틸뉴라민산(4MU-NeuAc)에서 시알산의 방출을 측정하여 분석했다. 구체적으로, 4,000 μM 내지 7.8 μM 범위의 농도에서 형광 기질 4MU-NeuAc와 함께 1nM에서 고정된 농도의 효소를 배양함으로써 효소 동역학 검정을 수행한다. 활성 효소는 형광을 생성하는 시알산의 방출을 유발했다. 분석은 pH 5.6에서 수행된다.
- [0275] 제2 야누스 ASC는 M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이를 갖는 Neu2 및 웹브롤리주맵을 사용하여 구성하였다. 이 ASC(ASC # 2로 지칭되고, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 104에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 77을 갖는 제1 폴리펩티드 사슬, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 110에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 105를 갖는 제2 폴리펩티드 사슬 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 124에 의해 암호화되는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 115를 갖는 제3 폴리펩티드 사슬을 포함함)를 발현시키고 SDS-PAGE를 사용하여 4MU-NeuAc를 사용하여 효소 활성을 상기에 기술된 바와 같이 순도를 특성화하였다.
- [0276] "랍스터-Fab"로 지칭되는 ASC의 추가적인 예시적 구성은 각각 Fc의 N-말단에 융합된 시알리다제 및 Fc의 C-말단에 융합된 Fab를 갖는 2개의 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다(도 6e).
- [0277] 제1 랍스터-Fab ASC는 M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이가 있는 Neu2와 웹브롤리주맵을 사용하여 구성된다. 이 ASC는 ASC #4로 지칭되며, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 104에 의해 암호화된 SEQ ID NO: 77의 아미노산 서열을 갖는 제1 및 제4 폴리펩타이드 사슬, 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 131에 의해 암호화된 SEQ ID NO: 130의 아미노산 서열을 갖는 제2 및 제3 폴리펩타이드 사슬을 포함한다. 제2 랍스터-Fab ASC는 M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이가 있는 Neu2와 웹브롤리주맵을 사용하여 구성된다. 이 ASC는 ASC # 5로 지칭되며, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 133에 의해 암호화된 SEQ ID NO: 132의 아미노산 서열을 갖는 제1 및 제4 폴리펩타이드 사슬, 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 135에 의해 암호화된 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 134의 아미노산 서열을 갖는 제2 및 제3 폴리펩타이드 사슬을 포함하고 발현되어 ASC 번호 4와 5는 상기에 기술된 바와 같이 SDS-PAGE를 사용하여 순도 및 4MU-NeuAc를 사용하여 효소 활성에 대해 특성화된다.
- [0278] "랩터"로 지칭되는 ASC의 추가의 예시적인 구성은 항체의 각 중쇄의 C-말단에 융합된 시알리다제를 갖는 항체(2개의 중쇄와 2개의 경쇄를 가짐)를 포함한다(예를 들어, 도 6a 참조).
- [0279] **실시예 3**
- [0280] 이 실시예는 항-PD-1 항체 시알리다제 접합체(ASC)의 구성 및 특성화를 설명한다. 야누스 ASC는 M1D, V6Y, A42R, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이가 있는 Neu2, 웹브롤리주맵의 가변 영역 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 도메인을 사용하여 구성되었다. ASC #3으로 지칭되는 이 ASC는 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 104에 의해 암호화된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 77을 갖는 제1 폴리펩타이드 사슬, 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 110에 의해 암호화된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 105를 갖는 제2 폴리펩타이드 사슬 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 129에 의해 암호화된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 125를 갖는 제3 폴리펩타이드 사슬을 포함한다. 랍터 ASC는 M1D, V6Y, P62G, A93E, Q126Y, I187K, A242F, Q270T 및 C332A 돌연변이가 있는 Neu2, 웹브롤리주맵의 가변 영역 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 도메인을 사용하여 구성되었다. ASC #6으로 지칭되는 이 ASC는 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 104에 의해 암호화된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 77을 갖는 제1 폴리펩타이드 사슬 및 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 146에 의해 암호화된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 145를 갖는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함한다.
- [0281] ASC # 3 및 ASC # 6은 pCEP4 포유류 발현 벡터를 사용하여 Expi293 인간 세포의 1,000mL 형질감염에서 발현되

었다. 이 ASC들을 단백질 A에 이어 세라믹 하이드록시아파타이트 크로마토그래피를 사용하여 정제하고 UV-Vis 분광광도계(NanoDrop)로 정량하고 SDS-PAGE 및 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 검사했다. 도 7은 ASC # 3 및 ASC # 6에 대한 SEC 흔적을 도시하며, 각각 91.6% 및 95.6% 단량체 형태를 나타내고 검출 가능한 내독소는 없음을 나타낸다.

[0282] ASC # 3 및 ASC # 6의 활성은 형광 기질인 4-메틸움벨리페릴-N-아세틸뉴라민산(4MU-NeuAc)에서 시알산의 방출을 측정하여 분석했다. 4,000 μ M 내지 7.8 μ M 범위의 농도에서 형광 기질 4 MU-NeuAc와 함께 1 nM에서 고정된 농도의 효소를 배양함으로써 효소 동역학 검정을 수행하였다. 활성 효소는 형광을 생성하는 시알산의 방출을 유발했다. 분석은 pH 5.6에서 수행되었다. ASC # 3은 2.54 μ g/mL의 $A_{1/2}$ (기질의 절반을 전환시키는 데 필요한 ASC의 농도)를 갖고 ASC # 6은 86.84 μ g/mL의 $A_{1/2}$ 를 가졌다.

[0283] ASC # 3 및 # 6은 PD-1과 PD-L1 간의 상호작용을 차단하는 능력에 대해 테스트되었다. ASC # 3 및 # 6은 (i) 인간 PD-L1 및 TCR 활성화 단백질을 발현하는 조작된 CHO-K1 세포 및 (ii) 인간 PD-1, TCR 및 NFAT 반응 요소에 의해 구동되는 루시퍼라제 리포터를 발현하는 Jurkat T 세포와 함께 인큐베이션되었다. 개입이 없으면 PD-1과 상호작용하는 PD-L1은 TCR 매개 발광을 억제하는 반면 PD-L1/PD-1 상호작용을 차단하면 발광 신호가 생성된다. 6시간 인큐베이션 후 루시퍼라제 기질을 첨가하고 발광을 측정하였다. RLU(Relative Light Unit)는 어세이 웰에서 배경(기질 및 배지)을 빼서 계산했다. 배수 유도는 [유도된 세포의 RLU - 배경]을 [항체가 없는 대조군 - 배경의 RLU]로 나누어 계산했다(배수 유도 = RLU(유도 - 배경)/RLU(항체 없음 - 배경)). 웹브롤리주맵은 양성 대조군으로 사용되었으며, 분석에서 0.1 내지 10 μ g/mL 범위에 걸쳐 0.92 nM의 EC_{50} 으로 4 내지 5 배수 유도를 생성했다. 도 8에 도시된 바와 같이, ASC # 3 및 # 6은 발광에서 용량 의존적 증가를 일으켰고, 이는 ASC들이 PD-L1/PD-1 상호작용을 방해할 수 있음을 나타낸다. ASC # 3 및 # 6에 대한 EC_{50} 은 각각 7.23 nM 및 0.53 nM이었고, 이는 웹브롤리주맵에 대한 0.92 nM의 EC_{50} 과 유사하다. ASC # 3의 2개의 다른 체제는 유사한 EC_{50} 값을 나타냈다. EC_{50} 값의 차이는 상이한 ASC 형식(예를 들어, ASC # 3은 단 하나의 PD-1 결합 항체 암을 갖는 반면 ASC # 6은 2개의 PD-1 결합 항체 암을 가짐)에서 기인한 것으로 생각된다.

[0284] ASC # 3 및 ASC # 6은 또한 인간 PD-1(hPD-1)에 대한 결합으로부터 비오틴화된 인간 PD-L1 Fc 융합체(hPD-L1-Fc)를 차단하는 능력에 대해 테스트되었다. ASC와 웹브롤리주맵을 3배 적정하고 hPD-L1-Fc와 최종 농도 1 μ g/mL로 혼합했다. 결합을 위해 항체와 hPD-L1-Fc의 혼합물을 hPD-1 코팅된 ELISA 웰에 로딩하였다. hPD-1 상의 hPD-L1 결합 에피토프에 결합하는 ASC 또는 항체는 결합을 위해 경쟁하고 hPD-L1-Fc 결합 신호를 감소시킨다. hPD-1에 대한 hPD-L1-Fc의 잔류 결합은 HRP 접합된 스트렙타비딘으로 검출되었다. 플레이트는 TMB 및 정지 버퍼로 전개되었고 SpectraMax 플레이트 판독기를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 판독했다. GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 A450 흡광도 곡선과 IC_{50} 을 생성했다. 도 9에 도시된 바와 같이, ASC # 3은 hPD-1에 대한 hPD-L1 결합의 한 자릿수 나노몰 차단을 입증하였고, ASC # 6은 나노몰 이하 차단을 입증하였다. 이러한 결과는 위에서 설명한 세포 기반 분석의 결과와 일치한다.

[0285] 제조합 인간(hPD-1)에 대해 정제된 ASC # 3 및 ASC # 6의 결합을 ForteBio 옥텟으로 측정하였다. ASC는 AHC(Anti-human IgG-Capture) 바이오센서에서 포착되었다. hPD-1 분석물은 2x 시리즈 희석으로 100 nM에서 적정되었다. 신호를 버퍼 기준으로 빼고 기준선에 정렬했다. KD, Kon 및 Koff 값은 1:1 피팅 모델을 사용하여 생성했다. ASC # 3 및 ASC # 6에 대한 KD는 각각 10.3 nM 및 10.6 nM인 것으로 결정되었다.

[0286] ASC # 3 및 ASC # 6의 일부 특성에 대한 요약이 표 10에 제시되어 있다.

표 10

	수율 (mg/L)	$A_{1/2}$ (μ g/mL)	Kd (nM)	EC_{50} (nM)	단량체 %	EU/ μ g
ASC # 3	10.2	2.54	10.3	7.23	91.6	<0.0002
ASC # 6	16.5	86.84	10.6	0.53	95.6	<0.0002

[0288] 실시예 4

[0289] 이 실시예는 인간 시알리다제를 함유하는 항-PD-L1 항체 시알리다제 접합체(ASC)의 생체내 투여를 설명한다.

[0290] 인간 PD-L1을 발현하도록 조작된 MC38 마우스 종양 계통을 인간 PD-L1 및 인간 PD-1을 발현하도록 조작된

C57BL6 트랜스제닉 마우스에서 동계 피하 종양으로서 성장시켰고, 여기서 마우스 PD-L1 및 마우스 PD-1은 파괴되었다(Biocytogen Inc.). 생후 6~8 주령의 마우스에 종양 발달을 위해 종양 세포를 오른쪽 아래 옆구리 부위에 피하로 접종하였다. 마우스는 종양이 90~136 mm³, 그룹 평균 109 mm³에 도달할 때 각각 8마리의 동물 세 그룹에 무작위로 할당되었다.

[0291] 마우스를 ASC #3(상기 실시예 3에 기재된 바와 같음; 10 mg/kg), 웹브롤리주맵(5 mg/kg) 또는 이소형 대조군(30 mg/kg)의 복강내 주사를 통해 처리하고, 종양 부피(mm³)를 기록하였다. 개별 종양 부피는 **도 10a**에 도시되어 있고, 18일째의 평균 종양 부피는 **도 10b**에 도시되어 있다. **도 10b**에 나타난 바와 같이, 양성 대조군인 웹브롤리주맵의 반응에 필적하는 투여시 종양 성장의 현저한 감소가 있었다.

[0292] 인간 PD-L1을 발현하도록 조작된 CT26 마우스 종양 계통을 인간 PD-L1 및 인간 PD-1을 발현하도록 조작된 트랜스제닉 BALB/c 마우스에서 동계 피하 종양으로서 성장시켰고, 마우스 PD-L1 및 마우스 PD-1이 파괴되었다(Gempharmatech Inc.). 생후 6~8 주령의 마우스에 종양 발생을 위한 종양 세포를 오른쪽 아래 옆구리 부위에 피하로 접종하였다. 마우스는 종양이 90~120 mm³에 도달했을 때 각각 6마리씩 세 그룹으로 무작위로 할당되었으며 그룹 평균은 104.06~104.36 mm³였다.

[0293] 마우스를 ASC # 3(상기 실시예 53에 기재된 바와 같음; 10 mg/kg), 웹브롤리주맵(5 mg/kg) 또는 이소형 대조군(10 mg/kg)의 복강내 주사를 통해 처리하고, 종양 부피(mm³)를 기록하였다. 개별 종양 부피는 **도 11a**에 도시되어 있고, 18일째 평균 종양 부피는 **도 11b**에 도시되어 있다. **도 11b**에 나타난 바와 같이, 양성 대조군 웹브롤리주맵의 반응에 필적하는 ASC # 3의 투여시 종양 성장의 상당한 감소가 있었다.

[0294] **참고문헌의 포함**

[0295] 본원에 인용된 각각의 특허 및 과학 문헌의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.

[0296] **등가물**

[0297] 본 발명은 그의 개념 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 구체적인 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 모든 관점에서 설명하는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명이 아니라 첨부된 청구항에 의해 나타내어지며, 청구항과 등가인 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

[0298] **서열 목록**

[0299] SEQ ID NO: 1:

[0300] MASLPVLQKESVVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAPTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRMNPCLYDAQTGLFLFF I AIPGVQTEQQQLTRANVTRLCQVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHP I QRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPQSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSCAYSIDLQSMGTGPDGSPFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0301] SEQ ID NO: 2:

[0302] MEDLRPMATCPVLQKETLFRGTGVHAYRIPALLYLKKKQKTLFAAEKRASKTDEHAEL I VLRRGSYNEATNRVWQPEEVVTQAQLEGHMNPCLYDKQTK TLFLFF I AVPRGVSEHHQLHTKVNVTSLCCVSSSTDHGRTWSP I QDLTETTIGSTHQEWATFAVGPGHCLQLRNPAGSLLVPAYAYRKLHPAQKPTPFACFI SLDHGHTWKLGNFVAENSLECVAEVGTGAQRMVYLNARSFLGARVQAQSPNDGLDFQDNRVSVKLVPPHGHGSGVAFHNP I SKPHALDTWLLYTHPTDS RNRTNLGVYLNQMPDLPTAWSEPTLLAMGICAYSIDLQNMGGPDGSPQFGCLYESGNYEEI I FLIFTLKQAFPTVFDAQ

[0303] SEQ ID NO: 3:

[0304] EDLRP

[0305] SEQ ID NO: 4:

[0306] MEDLRP

[0307] SEQ ID NO: 5:

[0308] DKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0309] SEQ ID NO: 6:

[0310] ACAGTGGAAAAGTCCGTGGTGTTC AAGGCCGAGGGCGAGCACTTACCGACCAGAAAGGCAATACCATCGTCGGCTCTGGCAGCGCGGCACCACCAAGTAC
TTTAGAATCCCCGCCATGTGCACCACCAGCAAGGGCACCATTGTGGTGTTCGCCGACGCCAGACACAACACCGCCAGCGATCAGAGCTTCATCGATACCGCT
GCCGCCAGATCTACCGATGGCGCAAGACCTGGAACAAGAAGATCGCCATCTACAACGACCGCGTGAACAGCAAGCTGAGCAGAGTGATGGACCTACCTGC
ATCGTGGCAACATCCAGGGCAGAGAAACCATCCTGGTCATGGTCGAAAGTGAACAACAACGATAAGACCTGGGGCGCCTACAGAGACAAGGCCCTGAT
ACCGATTGGGACCTCGTGTGTACAAGAGCACCGATGACGGCGTGACCTTCAGCAAGGTGGAACAACAACATCCACGACATCGTGACCAAGAACGGCACCATC
TCTGCCATGCTCGGGCGGTGGATCTGGCCTGCAACTGAATGATGGCAAGCTGGTGTCCCGTGCAGATGGTCCGAACAAAGAATATCACCACCGTGTG
AATACCAGCTTACATACAGCACCGACGGCATCACATGGTCCCTGCCTAGCGGCTACTGTGAAGGCTTTGGCAGCGAGAACAACATCATCGAGTTCAACGCC
AGCCTGGTCAACAACATCCGGAACAGCGGCCTGCGGAGAAGCTTCGAGACAAAGGACTTCGGAAGACGTTGGACCCGAGTTTCTCCAATGGACAAGAAGGTG
GACAACCGGAACACGGCGTGCAGGGCAGCACAATCACAATCCCTAGCGGCAACAACTGGTGGCCGCTACTCTAGCGCCCAGAACAAGAACAACGACTAC
ACCAGAAGCGACATCAGCCTGTACGCCACAACCTGTACAGCGGCAAGTGAAGCTGATCGACGACTTCTACCCAAAGTGGCAATGCCAGCGGACCGGC
TACAGCTGTCTGAGCTACCGAAAAATGTGGACAAGAAACCCTGTACGTGGTGTACGAGGCCAACGGCAGCATCGAGTTTACGACCTGAGCAGACATCTG
CCCGTATCAAGAGCTACAAC

[0311] SEQ ID NO: 7:

[0312] ENDFGLVQPLVTMEQLLWVSGRQIGSVDTFR IPLI TATPRGTL LAF AEAR KMSSSDEGAKF IALRRSMDQGSTWSPTAF I VNDGDVDPGLNLGAVVSDVETG
VVFLFYSLCAHKAGCQVASTMLVWSKDDGVSWSTPRNLSLDIGTEVFAPGPGSGIQKQREPRKGR L I VCGHGTLE RDGVFCLLSDDHGASWRYGSGVSGIPY
GQPKQENDFNPDECOPYELPDG SVV INARNQN NYHCHC R I V LRSYDADCTLRPRDVTDFPELVDPVVAAGAVV TSSG I V FFSNPAHP EFRVNLTLRWSFNSG
TSWRKETVQLWPGPSGYSSLATLEGSMDGEEQAPQLYVLYEKGRNHYTESISVAKISV

[0313] SEQ ID NO: 8:

[0314] MEEVTTC SFNSPLFRQEDDRG I TYRIPALLY IPPTHTFLAFAEK RSTRRDE DALHLVLRRLR I GQLVQWGPLKPLMEATLPGHRTMNP CPVWEQKSGCVFL
FFICVRGHVTERQQIVSGRNAARLCFIYSQDAGCSWSEVRDLTEEVIGSELKHWATFVAVGPGHGIQLQSGRLVIPAYTYYIPSWFFCFQLPCKTRPHSLMIY
SDDLGVTHHGR LIRPMVTVECEVAEVTGRAGHPVLYCSARTPNRCRAEALSTDHGE GFQRLALSRQLCEPPHGCGSVV SFRPLEIPHRCDSSSKDAPTI
QQSSPGSSRLREEEAGTPSESWLLYSHTSRKQRVDLGIYLNQTPLEAACWSRPWILHCGPCGYSDLAAL EEEGLFGCLFECGTKQECEQIAFRLFTHREIL
SHLQGDCTSPGRNPSQFKSN

[0315] SEQ ID NO: 9:

[0316] MRPADLPPRMEESPASSAPTETE EPGSSAEVMEEVTTC SFNSPLFRQEDDRG I TYRIPALLY IPPTHTFLAFAEK RSTRRDE DALHLVLRRLR I GQLVQ
WGPLKPLMEATLPGHRTMNP CPVWEQKSGCVFLFFICVRGHVTERQQIVSGRNAARLCFIYSQDAGCSWSEVRDLTEEVIGSELKHWATFVAVGPGHGIQLQ
SRLVIPAYTYYIPSWFFCFQLPCKTRPHSLMIY SDDLGVTHHGR LIRPMVTVECEVAEVTGRAGHPVLYCSARTPNRCRAEALSTDHGE GFQRLALSRQLC
EPPHGCGSVV SFRPLEIPHRCDSSSKDAPTIQQSSPGSSRLREEEAGTPSESWLLYSHTSRKQRVDLGIYLNQTPLEAACWSRPWILHCGPCGYSDLAA
LEEEGLFGCLFECGTKQECEQIAFRLFTHREILSHLQGDCTSPGRNPSQFKSN

[0317] SEQ ID NO: 10:

[0318] MGVPRTPSRTV LFERERTGLTYRVP SLLPVPPGPTLLAFVEQRLSPDDSHAHRLVLRRTLAGGSVRWGALHVLGTAALAEHRSMNCPVHDAGTGTVFLFF
IAVLGHTPEAVQIATGRNAARLCCVASRDAGLSWGSARDL TEEAIGGAVQDWATFVAVGPGHGVQLPSGRLLVPAYTYRVDRECFGKICRTSPHSFAFYSDD
HGRTWRCGGLVPNLRSGECQLAAVDGGQAGSFLYCNARSPLGSRVQALSTDEGTSFLPAERVA SLPETA WGCQGSIVGF PAPA PNRPRDSSWVGP GSPLQP
PLLGPVHEPPEEAAVDPRGGQVPGGPF SRLQPRGDGPRQGP RPVSGDVGSWTLALPMPFAAPPQSPTWLLYSHPVGRRARLHMGIRLSQSPLDPRSWTE
PWVIYEGPSGYSDLASIGPAPEGGLVFACLYESGARTSYDEISFCTFSLRELVENVPASP KPPNLGDKPRGCCWPS

[0319] SEQ ID NO: 11:

[0320] MMSAAFP RWLSMGVPRTPSRTV LFERERTGLTYRVP SLLPVPPGPTLLAFVEQRLSPDDSHAHRLVLRRTLAGGSVRWGALHVLGTAALAEHRSMNCPV
HDAGTGTVFLFFIAVLGHTPEAVQIATGRNAARLCCVASRDAGLSWGSARDL TEEAIGGAVQDWATFVAVGPGHGVQLPSGRLLVPAYTYRVDRECFGKICR
TSPHSFAFYSDDHGRTWRCGGLVPNLRSGECQLAAVDGGQAGSFLYCNARSPLGSRVQALSTDEGTSFLPAERVA SLPETA WGCQGSIVGF PAPA PNRPRD
SWVGP GSPLQPPLLGPVHEPPEEAAVDPRGGQVPGGPF SRLQPRGDGPRQGP RPVSGDVGSWTLALPMPFAAPPQSPTWLLYSHPVGRRARLHMGIRL
SQSPLDPRSWTEPWVIYEGPSGYSDLASIGPAPEGGLVFACLYESGARTSYDEISFCTFSLRELVENVPASP KPPNLGDKPRGCCWPS

[0321] SEQ ID NO: 12:

- [0322] MASLP
- [0323] SEQ ID NO: 13:
- [0324] ASLP
- [0325] SEQ ID NO: 14:
- [0326] TVEKSVVF
- [0327] SEQ ID NO: 15:
- [0328] GDYDAPTHQVQW
- [0329] SEQ ID NO: 16:
- [0330] SMDQGSTW
- [0331] SEQ ID NO: 17:
- [0332] STDGGKTW
- [0333] SEQ ID NO: 18:
- [0334] PRPPAPEA
- [0335] SEQ ID NO: 19:
- [0336] QTPLEAAC
- [0337] SEQ ID NO: 20:
- [0338] NPRPPAPEA
- [0339] SEQ ID NO: 21:
- [0340] SQNDGES
- [0341] SEQ ID NO: 22:
- [0342] LSHSLST
- [0343] SEQ ID NO: 23:
- [0344] GAGAACGACTTTGGACTGGTGCAGCCTCTGGTCACCATGGAACAGCTGCTGTGGGTTTCCGGCAGACAGATCGGCAGCGTGGACACCTTCAGAATCCCTCTG
ATCACCGCCACACCTAGAGGCACCTGCTGGCCTTTGCCGAGGCCAGAAAGATGAGCAGCTCTGACGAGGGCCCAAGTTTATTGCCCTGAGGCGGTCTATG
GACCAGGGCTCTACATGGTCCCCTACCGCCTTCATCGTGAACGATGGCGACGTGCCGATGGCCTGAATCTGGGAGCTGTGGTGTCCGATGTGAAACCGGC
GTGGTGTTCCTGTCTACAGCCTGTGTGCCACAAGGCCGTTGTCAAGTGGCCAGCACAAATGCTCGTGTGGTCCAAGGACGACGGCGTGTCTGGTCTACC
CCTAGAAACCTGAGCCTGGACATCGGCACCGAAGTGTTCCTCCAGGACCTGGCTCTGGCATCCAGAAGCAGAGAGAGCCCAGAAAGGGCAGACTGATCGTG
TGTGGCCACGGCACCTTGAGAGAGATGGCGTTTTCTGCCTGCTGAGCGACGATCATGGCGCCTCTTGGAGATACGGCAGCGGAGTGTCTGGAATCCCTTAC
GGCCAGCCTAAGCAAGAGAACGATTTCAACCCCGACGAGTGCCAGCCTTACGAGCTGCCTGATGGCAGCGTCGTGATCAACGCCGGAACCAGAACTACTAC
CACTGCCACTGCCGATCGTGCTGAGAAGCTACGACGCCTGCGATACCTGCGGCCTAGAGATGTGACCTTCGATCCTGAGCTGGTGGACCTGTTGTTGCC
GCTGGTGCCGTCGTGACATCTAGCGGCATCGTGTCTTCAGCAACCCCTGCTCACCCGAGTTCAGAGTGAATCTGACCCTGCGGTGGTCTTCAGCAATGGC
ACAAGCTGGCGGAAAGAAACCGTGCAGCTTTGGCCTGGACCTAGCGGCTACTTCTCTGGCTACACTGGAAGGCAGCATGGACGGCGAAGAACAGGCCCT
CAGCTGTACGTGCTGACGAGAAGGGCAGAAACACTACACCGAGAGCATCAGCGTGGCCAAGATCAGCGTT
- [0345] SEQ ID NO: 24:
- [0346] ATGGCCAGCCTGCTGTGCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATTCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCGGAACTGATCGTGTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCCTACACATCAGGTGCAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATGCCAGACCGGCACACTGTTTCTGTCTTT
ATCGCTATCCCCGCCAAGTGACCGAGCAGCAGAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCATCCAGCGGCTATTCTAGCGCCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCACGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGTGTGACCTGAACGCCAGATCT

CACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAAACGACGGCCTGGATTCCAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAACTGGTGGAACCTCTCCACAGGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGCTGTGTATAACACACCCACACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
CTGGGCGCCTACCTGAATCTAGACCTCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCTGTGCCTACAGCGATCTGAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACGACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCTGAAGCAGGCCCTTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAA

[0347] SEQ ID NO: 25:

[0348] ATGGAGGAAGTGACCACCTGTAGCTTCAACAGCCCTCTGTTCCGGCAAGAGGACGACCGGGGCATCACCTACAGAATCCCTGCTGTGTACATCCCTCCT
ACACACACCTTTCTGGCCTTCGCGGAGAAGCGGAGCACCAGACGAGATGAAGATGCCCTGCACCTGGTGTGAGAAGAGGCCCTGAGAATCGGACAGCTGGTG
CAGTGGGACCTCTGAAGCCTCTGATGGAAGCCACACTGCCCGCCACAGAACCATGAATCCTTGTCTGTGTGGGAGCAGAAAAGCGGCTGCGTGTTCCTG
TTCTTCATCTGCGTGGGGCCACGTGACCGAGAGACAGAAATCGTGTCCGGCAGAAACGCCCCAGACTGTGCTTCATCTACAGCCAGGATGCCGGCTGC
TCTTGGAGCGAAGTTCGGGATCTGACCGAAGAAGTATGATCGGCAGCGAGCTGAAGCACTGGGCCACATTTGCTGTGTGGCCCTGGCCACGGAATCCAGCTGCAA
TCTGGCAGACTGGTCATCCCGCCTACACCTACTATATCCCGAGCTGGTTCTCTGCTTCCAACCTGCCTGCAAGACCCGGCCTCACAGCCTGATGATCTAC
AGCGACGATCTGGGCGTGACATGGCACCACGGCAGACTGATCAGACCCATGGTACCCTGGAATGCGAGGTGGCCGAAGTACAGGCAGAGCTGGACCCCT
GTGCTGTACTGCTCTGCCAGAACACCCAACCGGTGTAGAGCCGAGGCTCTGTCTACAGATCACGGCGAGGGCTTTCAGAGACTGGCCCTCTCTAGACAGCTG
TGCGAACCTCCTCATGGTGTGACGGCAGCGTGGTGTCTTCAGACCTCTGAAATCCCTCACCGGTGCCAGGACAGCAGCTCTAAGGATGCCCTACCATC
CAGCAGTCTAGCCCTGGCAGCAGCCTGAGACTGGAAGAGGAAGCCGGAACACCTAGCGAGAGCTGGTGTACTCTACCCACAGCAGAAAGCAGAGA
GTGGACCTGGCATCTACCTGAATCAGACCCCTCTGGAAGCCGCTGTGGAGCAGACCTTGATTTGCACTGTGGCCCTTGGCGTACTCTGATCTGGCC
GCTCTGGAAGAAGAGGGCTGTTCGGCTGCCTGTTGAGTGGCGCACAAAGCAAGAGTGGCAGCAGATCGCTTCCGGCTGTACCCACAGAGAGATCCTG
AGCCATCTGCAGGGCAGTGCACAAGCCAGGCAGAAATCCAGCCAGTTCAAGAGCAAC

[0349] SEQ ID NO: 26:

[0350] ATGGGCGTGCCAGAACACCCAGCAGAACCCTGCTGTTTCGAGAGAGAGAGGACCGGCCCTGACCTACAGAGTGCCTTCTCTGCTGCCTGTGCCTCCTGGACCT
ACACTGCTGGCCTTCGTGGAACAGAGACTGAGCCCCGATGATTCTACGCCCCACAGACTGGTGTGAGAAGAGGAACACTGGCTGGCGGCTCTGTTAGATGG
GGAGCACTGCATGTGCTGGGCACAGTGTCTTTCGCGAGCACAGATCCATGAATCCCTGTCTGTGCACGACGCGGAACCGGCACAGTGTTCCTGTTCTTT
ATCGCCGTGTGGCCACACACCTGAGGCCGTTCAAATTGCCACCGGCAGAAATGCCGCCAGACTGTGTTGTGTGGCCTCCAGAGATGCCGGCCTGTCTGG
GGATCTGCCAGAGATCTGACCGAGGAAGCCATTGGCGGAGCCGTTACAGATTGGGCCACATTTGCTGTTGGACCTGGACACGGCGTGCAGCTGCCAAGTGGT
AGACTGCTGGTGCCTGCCTACACATACAGAGTGGATCGGAGAGAGTGTCTCGAAAGATCTGCCGACAAGCCCTCACAGCTTCGCCTTCTACTCCGACGAT
CACGGCCGACTTGGAGATGTGGTGGCCTGGTGCCTAATCTGAGAAGCGGGAATGTCAACTGGCCGCGTTGATGGTGGACAGGCTGGCAGCTTCCTGTAC
TGCAACGCCAGATCTCCTCTGGGCTCTAGAGTGCAGGCCCTGTCTACCGATGAGGGCACCAGTTTCTGCCCCCGAAAGAGTTGCCCTCTCTGCCTGAAACA
GCCTGGGGCTGTGAGGGCTCTATCGTGGATTTCCTGCTCTGCTCCAACAGACCCGGGACGATTCTTGGAGTGTGGCCCTGGATCTCCACTGCAGCCT
CCATTGCTTGGACCAGCGTTACAGGACCCTGAAGAGGCTGCCGTTGATCCTAGAGGGGACAAGTTCTGGCGGCCCTTTTAGCAGACTGCAGCCAAGA
GGCGACGGCCCTAGACAACCTGGACCAAGACCTGGCGTACGCGAGATGTTGGCTCTTGACACTGGCCCTGCCTATGCCTTTTGGCGCTCCTCCTCAGTCT
CCTACCTGGTGTGACTCTACCCCTGTTGGCAGACGGCCAGACTGCACATGGGCATCAGACTGTCTCAGAGCCCTCTGGACCCAGAGCTGGACAGAG
CCTTGGGTACTATGAGGGCCCTAGCGGCTACAGCGATCTGGCCTCTATTGGCCAGCTCCTGAAGGGGACTGGTGTTCGCTTGTCTGTATGAGAGCGGC
GCCAGAACAGCTACGACAGATCAGCTTCTGCACCTTACGCTGCGGAGGTGCTGGAATAATGTGCCCGCCTCTCCTAAGCCTCCTAACCTGGCGGATAAG
CCTAGAGGCTGTTGCTGGCCATCT

[0351] SEQ ID NO: 27:

[0352] MTGERPSTALPDRRWGPRILGFWGGCRVWVFAAIFLLLSLAASWSKA

[0353] SEQ ID NO: 28:

[0354] MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC

[0355] SEQ ID NO: 29:

[0356] YGTL

[0357] SEQ ID NO: 30:

[0358] MTVEKSVVFKAEGEHFTDQKNGTIVGSGGGTTKYFRIPAMCTTSKGTIVVFADARHNTASDQSFIDTAAARSTDGGKTWNKKAIIYNDRVNSKLSRVMDPT
CIVANIQGRETELVMVGKWNNDKTWGAYRDKAPDWDLVLYKSTDDGVTFKSVETNIHDI VTKNGTISAMLGGVGSLQLNDGKLVFPVQMVRTKNIITV
LNTSFIYSTDGI TWSLPSGYCEGFGSENNIIEFNASLVNNIRNSGLRRSFETKDFGKTWTEFPPMDKVDNRNHGVQGSTIITPSGNKLVAAHSSAQNKND

YTRSDISLYAHNLYSGEVLIDDFYPKVGNASGAGYSCLSYRKNVDKETLYVVEANGSIEFQDLSRHLPIKSYN

[0359] SEQ ID NO: 31:

[0360] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0361] SEQ ID NO: 32:

[0362] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0363] SEQ ID NO: 33:

[0364] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0365] SEQ ID NO: 34:

[0366] ATGAGACCTGCGGACCTGCCCCGCGCCCCATGGAAGAATCCCCGGCGTCCAGCTCTGCCCCGACAGAGACGGAGAGCCGGGTCCAGTGCAGAGGTCATG
GAAGAAGTGACAACATGCTCCTCAACAGCCCTCTGTTCCGGCAGGAAGATGACAGAGGGATTACCTACCGGATCCCAGCCCTGCTCTACATACCCCCACC
CACACCTTCTCGCCTTTGCAGAGAAGCGTTCTACGAGGAGAGATGAGGATGCTCTCCACCTGGTGTGAGGCGAGGGTTGAGGATTGGGCAGTTGGTACAG
TGGGGGCCCTGAAGCCACTGATGGAAGCCACACTACCGGGCATCGGACCATGAACCCCTGTCTGTATGGGAGCAGAAGAGTGGTTGTGTCTCTGTTTC
TTCATCTGTGTGCGGGCCATGTACAGAGCGTCAACAGATTGTGTACAGGAGGAATGTGCCCCCTTTGCTTACATACAGTACAGGATGCTGGATGTTC
TGGAGTGAGGTGAGGACTTACTGAGGAGTCAATTGGCTCAGAGCTGAAGCACTGGGCCACATTTGCTGTGGGCCAGGTCATGGCATCCAGCTGCAGTCA
GGGAGACTGGTACCCCTGCGTATACCTACTACATCCCTTCTGGTCTTTTGTCTCCAGTACCATGTAACCAGGCTCATTCTCTGATGATCTACAGT
GATGACCTAGGGTACATGGCACCATGGTAGACTCATTAGGCCATGGTTACAGTGAAGTGAAGTGGCAGAGGTGACTGGGAGGGCTGGCCACCCTGTG
CTATATGACAGTGCACCAACAGGTGCCGGCAGAGGCGCTCAGCACTGACCATGGTGAAGGCTTTCAGAGACTGGCCCTGAGTCGACAGCTCTGT
GAGCCCCACATGGTTGCCAAGGAGTGTGGTAAGTTCCGGCCCCGGAGATCCCACATAGGTGCCAGGACTCTAGCAGAAAGATGCACCCACCATTGAG
CAGAGCTCTCCAGCAGTCACTGAGGCTGGAGGAGGAAGTGAACACCGTCAGAATCATGGCTCTGTACTCACACCAACAGTAGGAAACAGAGGGTT
GACCTAGGTATCTATCTCAACCAGACCCCTTGGAGGCTGCTGTGGTCCCGCCCTGGATCTGCACTGTGGGCCCTGTGGCTACTCTGATCTGGCTGCT
CTGGAGGAGGAGGCTTGTGGGTGTTGTTGTAATGTGGGACCAAGCAAGAGTGTGAGCAGATTGCCCTCCGCTGTTTACACACCGGGAGATCCTGAGT
CACCTGCAGGGGACTGCACCAGCCCTGGTAGGAACCAAGCAATTCAAAAGCAAT

[0367] SEQ ID NO: 35:

[0368] ATGATGAGCTCTGCAGCCTTCCCAAGGTGGCTGAGCATGGGGTCCCTCGTACCCCTTACGGACAGTGTCTTTCGAGCGGGAGAGGACGGGCCTGACCTAC
CGCGTGCCCTCGCTGCTCCCGTGCCCCGGGCCACCCTGCTGGCCTTTGTGGAGCAGCGGCTCAGCCCTGACGACTCCCACGCCACCCTGGTGTG
AGGAGGGCACGCTGGCCGGGGCTCCGTGCGGTGGGTGCCCTGCACGTGCTGGGGACAGCAGCCCTGGCGGAGACCGGTCCATGAACCCCTGCCCTGTG
CACGATGCTGGCACGGGCACCGTCTTCTCTTTCATCGCGTGTGGGCCACACGCTGAGGCCGTGAGTCCGACGGGAAGGAACGCCGCGCCTC
TGCTGTGTGGCCAGCGGTGACGCGGCCCTCTCGTGGGGCAGCGCCGGACCTACCGAGGAGGCCATCGGTGGTGGCGTGCAGGACTGGGCCACATTCGCT
GTGGGTCCCGCCACGGTGTGACAGTGCCTCAGGCCGCTGCTGGTACCCGCTACACCTACCGCTGGACCGGAGAGTGTGGGAAGATCTGCCGG
ACCAGCCCTCACTCCTTCGCTTCTACAGCGATGACCACGGCCGACCTGGCGCTGTGGAGGCTCGTGCCCAACCTGCGCTCAGGCGAGTGCAGCTGGCA
GCGGTGGACGGTGGGCAGCCGGCAGCTTCTCTACTGCAATGCCGGAGCCACTGGGCAGCCGTGTCAGGCGCTCAGCACTGACGAGGGCACCTCCTTC
CTGCCCGAGAGCGGTGGCTTCCCTGCCGAGACTGCTGGGGTGCAGGGCAGCATCGTGGGCTTCCAGCCCCGCCCAACAGGCCACGGGATGAC
AGTTGGTCACTGGCCCCGGAGTCCCTCCAGCCTCACTCCTCGGTCTGGAGTCCACGAACCCCAAGAGGAGGCTGTGTAGACCCCGTGGAGGCCAG
GTGCTGGTGGGCCCTTACCGTCTGACGCTCGGGGGATGGCCCCAGGCAGCCTGGCCCCAGGCTGGGGTCACTGGGGATGTGGGTCTGGACCTG
GCACTCCCCATGCCCTTGTGCCCCGCCAGAGCCCCAGTGGTGTGTACTCCACCCAGTGGGGCAGGGCTCGGCTACACATGGGTATCCGCTG
AGCCAGTCCCGCTGGACCCGCGCAGCTGGACAGAGCCCTGGGTGATCTACGAGGGCCCCAGCGGCTACTCCGACCTGGCGTCCATCGGGCCGGCCCTGAG
GGGGGCTGGTTTTTGCCTGCTGTACGAGAGCGGGGCCAGGACCTCTATGATGAGATTTCTTTGTACATCTCCCTGCGTGAGGTCCTGGAGAACGTG
CCCGCAGCCCCAACCGCCCAACCTTGGGGACAAGCCTCGGGGTGCTGTGGCCCTCC

[0369] SEQ ID NO: 36:

[0370] MRFKNVKKTALMLAMFGMATSSNAALFDYNATGDTEFDSPAKQGWMDNTNNGSGVLTNADGMPAWLVQIGGRAQWYSLSTNQHAQASSFGWRMTTEMKV

LSGGMITNYANGTQRVLP I I SLDSSGNLVVEFEGQTGRTVLATGTAATEYHKFEL VFLPGSNPSASFYFDGKL IRDNI QPTASKQNM I VWNGSSNTD GVA
AYRDIKFEIQGDVIFRGPDRIP SIVASSVTPGVVTAFAEKRVGGDPGALSN TNDI I TRTSRDGGI TWDETLNLTEQ I NVSDEFDFSDPRP IYDPSNTVLV
SYARWPTDAAQNGDR IKPWMPNG IFYSVYDVASGNWQAP IDVTDQVKERSFQ IAGWGGSELYRRNTSLNSQQDWQ SNAK IRI V DGAANQIQVADGSRKYVVT
LSIDESGGLVANLNGVSAP I ILQSEHAKVHSFHDYELQYSALNHTTTLFV DGGQ I TWAGEVSQENNI QFGNADAQ IDGRLHVQK I VLTQQGHNLVEFDIFY
LAQQTPEVEKDLKLGWTKIKTGN TMSLYGNASVNP GP GHG I LTRQQNI SG SQNGRL IYPAI VLDRFFLNVMSIY SDDGGSNWQTGSTLP I PFRWKSSSIL
ETLEPSEADMVELQNGDLLL TARLDFNQ I VNGVNYSPRQQFLSKDGGI TWSLEANNANVFSNI STGTVDAS I TRFEQSDGSHFLFTNPQGNPAGTNGRQN
LGLWFSFDEGVTWKGP IQLVNGASAYSDIYQLDSENAI V I VETDNSNMRI LRMP I TLLKQKLTLSQN

[0371] SEQ ID NO: 37:

[0372] TTGTCAATCAAGATGACTTCACAACGAAGAAGAGCATCGATTACAAGAAAACAGATTCTAATATAAAGGGAGTAGATATGCGTTTCAAAAACGTAAGAAA
ACCGCTTTAATGCTTGAATGTTTCGGTATGGCGACAAGCTCAAACGCCGACTTTTTGACTATAACGCAACGGGTGACACTGAGTTTGACAGTCCAGCCAAA
CAGGGATGGATGCAAGACAACACGAATAATGGCAGCGCGTTTTAAACCAATGCAGATGGAATGCCCGCTTGGTTGGTGAAGTATTGGAGGGAGAGCTCAA
TGGACATATTCTCTCTACTAATCAACATGCCAAGCATCAAGTTTCGGTTGGCGAATGACGACAGAAATGAAAGTGCTCAGTGGTGAATGATCACAAC
TACTACGCCAACGGCACTCAGCGTGTCTTACCCATCATTTCATTAGATAGCAGTGGTAACTAGTTGTTGAGTTTGAAGGGCAAACGGACGCACCGTTTTG
GCAACCGGCACAGCAGCAACGAATATCATAAATTTGAATTGGTATTCCTCTCGAAGTAACCCATCCGCTAGCTTTTACTTCGATGGCAAACCTATTTCGT
GACAACTCCAGCCGACTGCATCAAAACAAAATATGATCGTATGGGGGAATGGCTCATCAATACGGATGGTTCGCCGCTTATCGTGATTAAGTTTGAA
ATTCAAGGCGACGTCATCTCAGAGGCCAGACCGTATACCGTCCATTGTAGCAAGTAGCGTAACACCAGGGTGGTAACCGCATTTCAGAGAAACGTTGTG
GGGGAGGAGATCCCGGTCTGAGTAATACCAATGACATAATCACTCGTACCTCAGGATGGCGGTATAACTGGGATACCGAGCTCAACCTCACTGAG
CAAATCAATGTCAGTGATGAGTTTATTCTCCGATCCTCGCCTATCTATGATCCTTCCCAATACGGTCTTGTCTCTTATGCTCGATGGCCGACCGAT
GCCGCTCAAACGGAGATCGAATAAAACCATGGATGCCAAACGGTATTTTTTACAGCGTCTATGATGTTGCATCAGGGAACGGCAAGCGCTATCGATGTT
ACCGATCAGGTGAAAGAACGAGTTTCCAAATCGTGGTTGGGGTGGTTCAGAGCTGTATCGCCGAAATACCAGCCTAAATAGCCAGCAAGACTGGCAATCA
AACGTAAGATCCGAATTGTTGATGGTGCAGCGAACAGATACAAGTTGCCGATGGTAGCCGAAAATATGTTGCACACTGAGTATTGATGAATCAGGTGGT
CTAGTCGCTAATCTAAACGGTGTAGTGCTCCGATTATCCTGCAATCTGAACACGCAAAAGGTACACTCTTCCATGACTACGAACTCAATATTCCGGCGTTA
AACCACACCACAACGTTATTCGTGGATGGTCAGCAAATCACAACCTGGGCTGGCGAAGTATCGCAGGAGAACAACATTGAGTTGGTAATGCGGATGCCCAA
ATTGACGGCAGACTGCATGTGCAAAAAATTGTTCTCACACAGCAAGGCCATAACCTCGTGGAGTTTGTGCTTCTATTTAGCACAGCAAAACCCCTGAAGTA
GAGAAAGACCTTGAAAAGCTTGGTTGGACAAAAATTAACGGCAACACCATGAGTTTGTATGGAAATGCCAGTGTCAACCCAGGACCGGGTTCATGGCATC
ACCCTTACTCGACAACAAAATATCAGTGGCAGCCAAAACGGCCGCTTGATCTACCCAGCGATTGTGCTTGATCGTTTCTTCTGAACGTCATGTCTATTTAC
AGTGATGATGGCGGTTCAAACCTGGCAAACCGGTTCAACACTCCCTATCCCTTTTCGTGGAAGAGTTCGAGTATCCTAGAACTCTCGAACCTAGTGAAGCT
GATATGGTTGAACTCAAACCGGTGATCTACTCCTTACTGCACGCTTGATTTTAAACCAATCGTTAATGGTGTGAACTATAGCCACGCCAGCAATTTTGTG
AGTAAAGATGGTGAATCAGTGGAGCCTACTTGAGGCTAAACAAGCTAACGCTTTAGCAATATCAGTACTGGTACCCTGATGCTTCTATTACTCGGTTTC
GAGCAAAGTGACGGTAGCCATTTCTTACTCTTACTAACCCACAAGGAAACCCCTGCGGGGACAAATGGCAGGCAAAATCTAGGCTTATGGTTTAGCTTCGAT
GAAGGGTGACATGGAAAGGACCAATCAACTTGTTAATGGTGCATCGGCATATTCTGATATTTATCAATGGATTTCGAAAATGCGATTGTCATTGTTGAA
ACGGATAATTCAAATATGCGAATTCTTCGTATGCCATACATTGCTAAAACAGAAGCTGACCTTATCGAAAACCTAA

[0373] SEQ ID NO: 38:

[0374] MVGADPTRPRGPLSYWAGRRQGLAAIFLLLVSAESEAEDDFSLVQPLVTMEQLLWVSGKQIGSVDTFR I PL I TATPRGTL LAF AEARKKSASDEGAKF
IAMRRSTDQGSTWSSTAF I VDDGEASDGLNLGAVNDVDVTG I VFL I YTLCAHKVNCQVASTMLVWSKDDGI SWSPPRNL SVD I GTEMFAPGPGSG I QKQREP
GKGR I VCGHGTLE RDGVFCLLSDDHGASWHYGTGVS G I PFGQPKHDHDFNPDECQPYELPDGSV I INARNQNNYHRCRI I VLRSYDADCTLRPRDVTDFDE
LVDPVVAAGALATSSG I VFFSNPAHPEFRVNLTLRWSFSNGT SWLKERVQVWPGPSYSSLTALENSTDGKKQPQLFVLVEKGLNRYTES I SMVK I SVYGT
L

[0375] SEQ ID NO: 39:

[0376] MTVQSPSPWFSDLRPMATCPVLQKETLFR TG V HAYR I PALLYLKKQKTL LAF AEKRASKTDEHAEL I VLRRGSYNEATNRVKWQPEE VVTQAQLEGHRSMNPC
PLYDKQTKTLFLFF I AVPRGRSEHHQLHTKVNVT R LCCVSSDTHGRTWSP I QDLTETT I GSTHQEWATF AVGPGHCLQLRNPAGSLLVPAYAYRKLHPAQKP
TPFAFCF I SLDHGHTWKLGNFVAENSLECVAEVGTGAQRMVYLNARSFLGARVQAQSPNDGLDFQDNRVVSKLVEPPHGHGCHGSSVAFHNP I SKPHALDTWL
LYTHPTDSRNRNTNLGVYLNQMPLDPTAWSEPTLLAMG I CAYSDLQNMGGQPDGSPQFGCLYESGNYEE I IFL I FTLKQAFPTVFDAQ

[0377] SEQ ID NO: 40:

[0378] MEEVPPYSLSSTLFQEEQSGVYTR I PALLYLPPTHFLFAEKRTSVRDEDAACL VLRRLMKGRSVQWGPQRLMEATLPGHRTMNPVWEKNTGRVYL
FF I CVRGHVTERCQ I VWGKNAARL CFLCSEDAGCSWGEVKDLTEEV I GSEVKRWATF AVGPGHGIQLHSGRL I I PAYAYYVSRWFLCFACSVKPHSLMIYSD
DFGVTWHHGKFI EPQVTGECQVAEVAGTAGNPVLYCSARTPSRFRAEAFSTDSGGCFQKPTLNPQLHEPRTGCQGSVVSFRPLKMPNTYQDS I GKGPATQK

CPLLDSPLEVEKGAETPSATWLLYSHPTSKRKRINLGIYYNRNPLEVNCWSRPWILNRGPSYSDLAVVEEQDLVACLFEKNEVERIDFCLFSDHEVLS
CEDCTSPSSD

[0379] SEQ ID NO: 41:

[0380] METAGAPFCFHVDSLVPESYWKVMPTRVPRRTVLFQRETRGLTYRVPALLCVPPRPTLLAFAEQRLSPDDSHAHRLVLRRTGLTRGSVVRWGTLSVLETAVL
EEHRSMNPPCVLDEHSGTIFLFFIAVLGHTPEAVQIATGKNAARLCCVTS CDAGLTWGSVRDLTEEAIGAALQDWATFAVGPVGHVQLRSGRLLVPAYTYHV
DRRECFGKI CWTSPHSLAFYSDDHGI SWHCGLVPLNLRSGECQLAAVDGDFLYCNARSPLGNRVQALSADEGTSFLPGELVPTLAETARGCQGSIVGFLAPP
SIEPQDRRWGTSPRNTPHSPCFNLRVQESSGEGARGLLERWMPRLPLCYPQSRSPENHGLEPGSDGDKTSWTPECPMSSDSMLQSPTWLLYSHPAGRRARLH
MGIYLSRSPLDPHSWTEPWVIEGPGSYDLAFLGPMPGASLVFACLFESGTRTSYEDI SFCLFSLADVLENVPTGLEMLSLRDKAQGHWCPS

[0381] SEQ ID NO: 42:

[0382] GGGTCACATGCTGATGACTAATTGGAGTCGCGGCAGCGGGCTGCGGCCCAAGGGGAGGGGTCGGAGTGACGTGCGCGCTTTAAAGGGCCGAGGTCA
GCTGACGGCTTGCCACCGGTGACCAGTTCCTGGACAGGGATCGCCGGGAGCTATGGTGGGGGAGACCCGACCAGACCCCGGGGACCCTGAGCTATTGGGC
GGCCCGTGGGGTCAAGGGCTCGCAGGATCTTCTGCTCTGGTGTCCGCGCGGAATCCGAGGCCAGGGCAGAGGATGACTTCAGCCTGGTGCAGCCGCT
GGTGACCATGGAGCAGCTGCTGTGGGTGAGCGGGAAGCAGATCGGCTCTGTAGACACTTTCCGCATCCCGCTCATCACAGCCACCCCTCGGGGACGCTCCT
GGCCTTCGCTGAGGCCAGGAAAAATCTGCATCCGATGAGGGGCCAAGTTCATCGCCATGAGGAGTCCACGGACCAGGGTAGCACGTGGTCTCTACAGC
CTTCATCGTAGACGATGGGAGGCTCCGATGGCTGAACCTGGGCGCTGTGGTGAACGATGTAGACACAGGGATAGTGTTCCTTATCTATAACCTCTGTGC
TCACAAGGTCAACTGCCAGGTGGCTTACCATGTTGGTTTGGAGTAAGGACGACGGCATTTCCTGGAGCCACCCCGAATCTCTGTGGATATTGGCAC
AGAGATGTTTGGCCCTGGACCTGGCTCAGGCATTCAGAAACAGCGGGAGCCTGGAAAGGGCCGGCTATTGTGTGTGGACACGGGACGCTGGAGCGAGATGG
GGTCTTCTGCTCCTCAGTGATGACCAGGTGCCTCCTGGCACTACGGCACTGGAGTGAGCGGCATTCCCTTTGGCCAGCCAAACAGCATCAGATTCAA
CCCCGACGAGTGCCAGCCCTACGAGCTTCCAGATGGCTCGGTATCATCAACGCCCGGAACCAGAATAACTACCATTGCCGCTGCAGGATCGTCTCCGCAG
CTATGACGCTGTGACACCTCAGGCCCGGATGTGACCTTCGACCTGAGCTCGTGGACCTGTGGTAGTGCAGGAGCACTAGCCACCAGCTCCGGCAT
TGTCTTCTTCCAATCCAGCCACCCTGAGTTCGAGTGAACCTGACCTCGCTGGAGTTTCAGCAATGGTACATCCTGGCAGAAGGAGAGGGTCCAGGT
GTGGCCGGGACCCAGCGCTACTCGTCCCTGACAGCCCTGGAAAACAGCAGGATGAAAGAAGCAGCCCCCGCAGCTGTTCTGTCTGTACGAGAAAGGCT
GAACCGGTACACGAGAGCATCTCCATGGTCAAAATCAGCGTCTACGGCAGCTCTGAGCCCGTGCCAAAGGACACCAAGTCTGGTGCCTGACTTCA
GCTCTGTGACCATCTGCAGAGGGTGCCTGAAACACAGCTCTTCTCTGAACCTGACCTTTTGCAACTTCTCATCAACAGGAAGTCTCTTCTGTTATGACT
TAACACCCAGCTTCTCTCGGGGAGGAAAGTCCCTCCGTACCAAGAGCACTTTTTTCCAGTATGCTGGGGATGGCCCTGTCCATTCTCTCCAGGACAA
GGAGCTGTGCCTTTCTGGGACAGGATGGGGAGGGGCTCCCCCTGGAGAGATGAACAGATACGAACTCAGGAACTGAGAAGGCCGGTGTCTAGGGTACA
AAGGCAGGTACTAGATGTGATTGCTGAAAGTCCCAGGGCAGAGTGTCTTTAGAGCAAGGATAAGCACACCTACGTGTGCACCTTTGATTATTTATGAAT
CGAAATATTTGTAACATAAAATTTTGTATGCAGAAAAAGCGTTTGTGGAGTCTGTGGTTCTGTCTGCTCAGCCCTCCCAATTGCCTCCTGGAGAGACAGGA
AGGCAGCTGGAAGAGGAGCCGATGACTTACTGGGAAGCAGAAACCCCTAGATTCCATCCTGGCTGCTGTGTTGCAAGTGTCAAAGATGGGGGGCGTGT
TTATATTTTATATTTCTAAGATGGGGTGGCATAGGAAATAGGGAACAGATGTGTAACCAGATGGGAAGGACAGTCTGTGAGAAAGGAGCAAGCAGTTGCT
GCAGGTGTGGGAGAGCAAAGCCCTTCTCCAGTGGAAAGAGCCAGATGGACGCTAAGCATGTTGGGCACCTGTAAACCCGCACTCGCTGGACTGACGGTGT
AGCTCAGTGGTGGAGCTAGTACTTGAACGCTAAGACTCTGGTTCAGTCTTGGGGGGGGGATGTGTTTATTGAGAGGAAGGTGTACGTACTGTAGG
TCAGAGGACAGCTTACTGGAGTGTCTCTCTCTCACGCTGTGAGTCTGTGGAATGACCTCAGGTGTGAGGTTGGGGGACGGTGCCTTTGCCAGCTGAG
CCATCTGTCTGCTCTGCTTTAATTTAAAAAAGAAATTAAGGTCTGAGGGATTCGGGCTGCGTTCATTCAATTAGAGGGTCAATATTC
TTTTGACATTTCTCTCTAAGAAATGTTAAGATCATTGTTCTGTGTGATAGAGGTATAGTCCATTGTATGTCAGCAGTGAAGGATCCTGTGCATTTTATC
CAGAGTTTGTACGGTGTCTAGGGGCTGCTAGTGCAGCCAGTCTAAACACTTCAGCATGCACAAGGCCTCAATCAGTGCATGCATGTGCACACACACA
GACACACAGTACACACTGACACAGGTACACAAATACACACTGGCCACATGTACACATCGACTCACAGGTACACAGACCCACTTTGACACACATATACACA
GACACAAACGCACTGGCACACACATATACAGGCACACATGGATAGATGGACACAGTGTACACATACACACACAGAAATACAAATGTTACAGTCTTT
CTAAAAAAGAAATAGAGACGTGTGACTTCATTTTAGCAAAAAATCCTGTCATGTATCTTAAAGTGGATTGAACCCACTATGTAGCCAGGCTGGCCCT
CCAAATGGGCATCCTTCTGCCTCAGTCTCCGAGGGCTAGGATAACAGGAGTATGCCATCACACCTGGCTAATAGAAATTTCAAATTTGTTGTTGAAGG
TGACTCTTACTATATGCTAACTGATCTCCAGTTCGTGAAATCCTCTGCCTCAGAACCAGGACTGTCAATATAACCCACCAAGACAGGCCAACATTCA
ATTGATTGTTAGTTGTGGTCTGAATCAAGGTCTTATACTGTAGCCAGGCTAGCCCGGAATACACGATATCTCCAGTGTCTCAGATCCTCAGTCTAACTA
AGCATGGCCACATCCATGTTAACTGCAAAATTTGATGTTACCATGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTTGGTTT
TTTTTCTCATGTGAGGCCTTGTCTCAAGTTGGGGAGACAGCATGGAGGTTAGTGCAACTGTAAACCCAGTTCAGGGGACCTGACACCCCTCTGGCCCT
CCACAAGTATTAGGCACATCTGTGGTGCACAGACATACAATCAGGCAAAATATTCATACACATAAAAAATAAATTTAAAAACAAAAGCAAAATCAGGACC
TAAGAAAAAATCTATTCTGATTCTTTTATGTTTTGTTGATTTTATCAAGACAGGGTGTCTCTGTATAGCCCTGGCTGTCTTGAATTAACCTCTGT
AGACCAGGCTGGCCCTCAAACTCAGAAATCCTCTGCCTTTGCTTCCAAGTGTGGAATTAAGGATGCGCCACC

[0383] SEQ ID NO: 43:

[0384]

GACATGACCCAAACGGCCCTGGCTGCAAGGTAATATCGGAAGTTGACTAAGAATGGACGCCCCACCACTGACTGACCCGCCCTGAGTCTGAGATTGGAC
TTGTCTCTGGATACAGTCACTACTTTGAGGTAACAAGTTAGAACTGTTAGGTTACTCAGTTCAGTCCATGACAGTCCAACCTTCTCCATGGTTTTCCGAT
CTCAGGCCATGGCGACCTGCCCTGTCTGCAGAAGGAGACACTGTTCCGCACAGGCGTCCATGCTTACAGAATCCCTGTCTGTCTACCTGAAGAAGCAG
AAGACCTGTGGCTTTGCGGAAAAGCGAGCCAGCAAGACGGATGAGCACGAGAGTTGATTGTCTGAGAAGAGGAAGCTACAACGAAGCCACCAACCGT
GTCAAGTGGCAGCCTGAGGAAGTGGTGACCAAGCCAGCTGGAAGGCCACCGCTCCATGAATCCATGTCCCTTGTATGACAAGCAAAACAAAGACCTCTTC
CTTTTCTCATCGCTGTCCCTGGGCGTGTATCAGAACATCATCAGCTCCACACTAAGGTTAATGTCACACGGCTGTGTGTGTCAGCAGCACTGACCATGGG
AGGACCTGGAGCCCATCCAGGACCTCACAGAGACCACCATTTGGCAGCACTCATCAGGAATGGGCCACATTTGTGTGGGCTCTGGGCATTGTCTGCAGCTG
CGGAACCCAGCTGGGAGCCTGTGGTACCTGCTTATGCCTACCGGAACTGCACCCTGTCTCAGAAGCCTACCCCTTTGCCTTCTGCTTTCATCAGCCTTGAC
CATGGGCACACATGGAACTAGGCAACTTTGTGGCTGAAAACACTACTGGAGTGCAGGTGGCTGAGGTTGGCACTGGAGCTCAGAGGATGGTATATCTCAAT
GCTAGGAGCTTCTGGGAGCCAGGTCACAGGCACAAAGTCTAATGATGGTCTGGATTTCAGGACAACCGGGTAGTGAGTAAGCTGTAGAGCCCCCCCAC
GGGTGTCATGGAAGTGTGGTTGCCCTCCACAACCCATCTCTAAGCCACATGCCTTAGACACATGGCTTCTTTATACACACCTACAGACTCCAGGAATAGA
ACCAACCTGGGTGTGTACCTAAACCAGATGCCACTAGATCCACAGCCTGGTCAGAGCCCACCTGTGGCCATGGGCATCTGTGCCTACTCAGACTTACAG
AACATGGGGCAAGCCCTGATGGCTCCCCACAGTTTGGGTGTCTGTATGAATCAGGTAACATGAAGAGATCATTTCTCATATTACCCCTGAAGCAAGCT
TTCCCACTGTATTTGATGCCAGTGATCTCAGTGACGTGGCCAAAGGGCTTCTTGTGCTTCAAACACCCATCTCTCTTTGCTTCCAGCATCCTCTGG
ACTCTGAGTCCAGCTCTTGGGTAACCTCTCAGGAGGATGCAGAGAATTTGGTCTCTGACTCTCTGCAGGCCCTTATGTTTCAGCCTCTGGTTCTCTTTT
CAGCCGAAATCAAAGGAGCCTGGCTTTCCCTCAGCCTGTGGCAGGGCAGGTGGGGACAGTATATATAGAGGCTGCCATTCTGCATGTGGTGTGCTACTAT
GCTAGTTAACCTGCCTGTTTCCCCATGCCTAGTGTTTGAATGAGTATTAATAAAAATATCCAACCCAGCCATTTCTTCTGGAAAAAAA

[0385]

SEQ ID NO: 44:

[0386]

ACTGCGCGTGAAGGGCGTGGCCTGGCCGGGAGGTTGACACCCAGACGCTGCTCTCAGTCTCTGGCGCTGTCCCCAGCGCATTCCTTCTGTCTCTGG
GATATTTGTCTACTTACTGCCAGTTCTTGTGCGCAGCGTCACTGGGTTCTGTTTCAGCGTCTGTGGTTTCTGTGCTGTTATCCAGTCTCCATCGCCCCAGCTC
AGCTTCAGGCCTTCTTCCGAGACTCCACGGGAGAGCCAGAGAGCCTCCGGAGCCGAAGCCATGGAGGAAGTCCACCCCTACTCCCTCAGCAGCACCTGTT
CCAGCAGGAAGAACAGAGTGGGTGACCTACCGGATCCAGCCCTGTGTACCTTCTCCACCCACACCTTCTGGCCTTTGAGAGAAGCGGACCTCAGT
CAGAGATGAGGATGCTGCTGCTGGTGTCTCAGACGAGGCTGTGAAGGGCGCTGTGTACAGTGGGGCCCCAACCGCTACTGATGGAGGCCACATTACC
TGGGCATCGCACCATGAACCCCTGCCCTGTGTGGGAGAAAAATACTGGCCGTGTGTACCTGTTTTTCATCTGTGTGGGGCCATGTTACTGAGAGGTGCCA
GATTGTGTGGGCAAAAATGCCGCCGTCTCTGCTTCTTTGCAGTGAAGATGCCGGCTGCTCTGGGGTGAAGTGAAGACTTGACCGAGGAGGTCATTGG
CTCAGAGGTGAAGCGCTGGGCCACATTTGTGTGGGCCAGGTCATGGCATCCAGCTACACTCGGGAAGGCTGATCATCCCGCCTATGCCTACTATGTCTC
ACGTTGGTTTCTCTGCTTTGCGTGTTCAGTCAAGCCCATTCCTGTATGATCTACAGTGTGACTTTGGAGTACATGGCACCATGGCAAGTTCATTGAGCC
CCAGGTGACAGGGGAGTCCAAAGTGGCCGAAGTGGCTGGGACGGCTGGTAACCTGTGCTCACTGCAGTCCCCAACCAAGCCGATTTGAGCAGAGGCT
TTTAGTACTGATAGTGGTGGTCTTTTTCAGAACCAACCCGTAACCCACAACCTCAGAGCTCGAACCGGCTGCCAAGGTAGTGTAGTGTAGCTTCCGGCCT
TTGAAGATGCCAAATACCTATCAAGACTCAATTGGCAAAGGTGCTCCCGCTACTCAGAAGTGCCCTCTGTGGACAGTCTCTGGAGGTGGAGAAAGGAGCT
GAAACACCATCAGCAATAGGCTCTTGTACTCACATCCAAGTGAAGGAAGAGGATTAACCTAGGCATCTACTACAACCCGAACCCCTGGAGGTGAAC
TGCTGGTCCCGCCGTGGATCTTGAACCGTGGGCCAGTGGCTACTCTGATCTGGCTGTTGTGGAAGAACAGGACTGGTGGCGTGTGTTGTTGAGTGTGGG
GAGAAGAATGAGTATGAGCGGATGACTTCTGTCTGTTTTTCAGACCATGAGGTCCTGAGCTGTGAAGACTGTACCAGCCCTAGTAGCGACTAAAGCCAAATC
AAGACGGATGAGTGAAGCCAGCTTCCACAGAAAGGAATGGCAGTACAGCCAGGTAACAGAGTCTCTGTATGTCTAGAGAAAACCTAAAAACTAATAA
TCTGTCTTGAATTTTTCACTTTTCCCTCAATGAGCATGGTAAAAATTGTGCCATATCTTACATAACGAGGCTCTGAACTGGGAGTTGAATCTCTTC
TCTTCCATTAAGGAGAGGCCATGTGCTCGCTTCGCTTCGACAAAGCCTGGATTCTGATCTTGTAGTGAAGCCACAGGCTGTCTTTTCCAATGGTTCA
CTGCTCACCTGAGTATTAGGTGATGTGTAGGTGCCCTTGGCCAGAAGAAAGATCTGTGTTGTTGTATTTTTTAAATTTATTTTACTATATGTAAGTACA
CTGCAGCTGTCTCAGACACACCAGAAGAGGGCGTCAGATCTCATTAGAGATGGTTGTGAGCCACCATGTGGTTGCTGGGATTGAACTCAGGACCTTCCAGA
AGAGCAGTCAAGTCTTAACTACTGAGCCATCTCTCAAGCCCGCATTGCTGTATTTTTAATAAGAAAAATGCCCTTATCCTTCCAATAATGCCTGGAGCT
GTACAAAATCTCTGTCTTAGAAGACTTGAGAAAGCAGAAGTGAAGGTCAGATGCTTTCTCCAGCCTTGTGCTGTGTTCCACCTTCCCTTCTCATCCAGA
AAACAGTTACTAGGAGAAAAATGAGAAACCCATGCCAGCTGCCCTTGTATGATGGTTGATAACGGTGTCTATTGCTTTTGTATGTCATTACCTCTGTAGAGAT
GAATCAGAGTCAAGGTCCTTAGCTGCATCCACCAATTTCCAGGGGACATTCTAAGCTGCTGAACAGTCAAGTCAAAATGAGAGCTGTGTCTAGCCTG
ATTCCAGGTTAGTATGATGCTTCTGGAGCTGGGCTTTTATCTAATCCAGGAGCCATCTAGGGGAGGCTCAGAGCTAGCAGGTGATCTTCTGAGATGGT
TTCACCGTGACAGGTGAACCATGAGCCCTTCCAAGCAAGGCCAAAGGACAACATTATAGGAAAGATTTCTAGTATTAATATGCCTTTTCTCTGTGTGTGTAC
TGCTTGTAGTGTGCTATATAGACAAATAGATGATTTCTATTTTTTGTGTTGTTGTTTTTGTGTTTTTCTGTAGCCCTAGCTGTCTGGAATCAC
TTTGTAAACAGGCTGGCCTCGATCTCAGAAATCCCGCTGCCTTCCGAGTGTGGGATTAAGGTGTGCACCACCACACCTTAATGATGATCCTAT
AAGTATTCCTAAAATTAATACTAGTAATTAATACTCCTTATAATAGGACTGCTATTAAGCCCTCGCTGATATGAAAACACTCAGTGAAGTCTGCCAGTC
TTCACATGTCATAATTACTTCTGAGATAGAAAGCAGGCAATTAACACTTAGAACACATTTCTTAGAGCTGAAAAAATAACTAGAGGTCATAAAAGGGAA
TGAAAGATTTATGTAGGTGCTAGGACAGAACAATAAATGACTGGGCTTATCTATATGAAACTTCATTGTTAACTTTTACACAAGAATTATGGTTTTTA
ACTTTCAGTGAACCTGCGGAGCTAGTGACAGAAGAGAAATGCTAGTTAGATAAACTACTCTTAATGGAAATTCACATAAACATCTGTGCCATCTCTTTTT

GAATTTATGTTTAAACTGTGAATGTTGAATTAGACACTACGCGAGCACATAGAAAATAAAGAACTAAGCGTGAA

[0387] SEQ ID NO: 45:

[0388] GGACAGTGTGCATCACGGAGCTTGTGGCCAGACTGTGCCTGGCAGACCCAGAGACCTAAGGCTTGGCTCTAGTGGTGGTCAGCACGCCCTCGGTGGTCT
GCGGAGCCTGATATTGCTTTACGTAAGGGCTGTTCTGCTGTGCATCTCCTGTGTCTGAAGCTATTCGCCATGGAGACTGTGGAGCTCCCTTCTGCTTCCAT
GTGGACTCCCTGGTACCTTGCTCCTACTGGAAGGTTATGGGGCCACGCGTGTCCAGGAGAACGGTGTCTTCCAGAGGGAAGGACGGGCCTGACCTAC
CGTGTGCCTGCGTTACTCTGTGTGCCTCCCAGGCCACTCTGTGGCCTTCGCGGAACAGCGACTTAGCCCTGATGACTCCCATGCCACCAGCCTGGTGCTA
CGGAGGGGCACGCTGACCAGGGGCTCAGTGCCTGGGGACTCTGAGTGTACTGGAGACTGCAGTACTGGAGGACACAGGCTATGAACCCTTGCCCGGTG
CTGGATGAGCACTCTGGTACCATCTTCTCTTCTTATTGCCGTGTGGGCCACACACCGGAGGCCGTGCAAATCGCCACTGGCAAGAAGCTGTCTCGCCTC
TGCTGTGTGACCAGCTGTGACGCTGGCCTCACCTGGGGCAGTGTTCAGATCTCACTGAGGAAGCCATTGGTGTGCATTGCAGGACTGGGCCACCTTTGCT
GTGGGTCCGGGCCATGGAGTTCAGTGCCTCGGGTCGCTGTGTTCTGCTTACACCTATCATGTGGACCACGGGAATGTTTGGCAAGATCTGTGG
ACCAGTCCCACTCCTTGGCATTCTACAGTGTGATCATGGGATCTCCTGGCATTGTGGAGGCCCTTGTGCCAACCTACGCTCTGGAGAGTGCCAACTGGCT
GCGGTAGATGGAGACTTCTCTACTGTAATGCTCGAAGCCCTCTGGGTAACCGTGTGCAGGCACTGAGTGTGATGAAGGCACGCTCTTCTACCAGGGGAG
CTGGTGCCTACATTGGCAGAGACGGCTCGTGGTTGCCAGGGTAGCATTGTGGCTTCTAGTCCACCCTCAATCGAGCCTCAGGATGACCGGTGGACAGGG
AGTCCTAGGAACACCCACATTCCTCATGCTCAATCTCAGAGTACAGGAGTCTTCGGGGAAAGGTGCCAGAGGTCTTCTGAACGTGGATGCCAGGTG
CCTCTCTGCTACCCACAGTCCCGGAGCCAGAGAATCATGGCCTAGAGCCTGGGTGATGAGATAAGACATCTGGACTCCGGAATGCTCTATGTCTCT
GATTCATGCTTCAGAGCCACATGGTACTATAATCCACCCAGCAGGGCGTAGAGCTCGGCTCCACATGGGAATCTACCTGAGCCGATCCCTTGGAT
CCCCACAGCTGGACAGAGCCCTGGGTGATCTATGAGGGCCAGTGGCTACTGTACCTTGCTTCTTGGGCCATGCTGGGGCATCCCTGGTTTTTGGC
TGTCTGTTTGGAGAGCGGGACCAGGACTTCTATGAAGACATTTCTTTTTGCTGTCTCACTGGCGGATGCTCGGAGAATGTGCCACTGGCTTAGAGATG
CTAAGTCTCAGGATAAAGGCTCAGGGCATTGTGGCCCTTGTGATGGCCTCACCTCTCGTAGCCGCTGGAGAGGAAGGGTAGACTATATAGAGGAGGTT
AGGGGTAGTTCAGCATGATGCTAGGATGGAGAGAGCTCTGTCCCTCGTGGATGGTGGTGGTGACTACCCGGGGGGCCAGCTGCTTCTGAGTGCAAATGA
GAAAAATAAAGAGCTGCGCTGTGACTTTTTCTTCCACATCAAAGCTTGGGTGTCAGTGTCTTAGCTTGATGCTGTGATCACCATGCAAATCTTCCACGGCG
CCTTGCTCAGCTTTCATATCCCAAGGGTGCCTGGGAGGAAGGCAACAGGGACAGTGGACATCACTGCACCCTTCCACGACCCTGTGTGCCAACCTCAGCC
ACTTTGAAACATGCTGATGACTGAGGCTGTTCACCTTCTTAATTTCAAGCAGGAGAAGCAGGTTGGGGAGCCAGCCTCCCCAGCTAGAGGGGACAGA
GACTTGAGCAGGGGGTACTCCTAGGACCTGTCCATGTGCTACTTCTTACCCTTCTCTAGAGAGGGCTCTGTCTGTGCTGAGAGCTGTTTTCTCCCTC
TCTTGTTTTTTCTTTTTCAAGACTGTTTCTCTGTGTAGCCCTGGCTGTCTGGATCTCACTCTGTAGATCAGGCTGACCTTGAGTTCAAAGCTCCATCTGC
CTTACTTCTCACATTACTGTGATTAAGGCATATACTACCCTGCCTGGTGCCTTTTTGTATTTCTTATTAAGTCCTAATGTCTGATTATAAAAAACAGTC
TGTGTGGGCTGGAGTGATGGCTTACTCAGTAAAGCACTTGCATGGAATCTGGGCAATCTGAGTTTCATTTTTAGCATCTGTAAAAATCCCAATTTGATGG
TGTACTGTAATGTGAGCATGGAGAGGAGAGATAGGTAAGTTCCTCAAGACTCTTGAACCCGACAGCTTGGCCTCACTGGCATTCCAGGTCTCAGTGG
AGACCCTGCCTCAAATACAAAGAAAGAGCTGCTGAAGAGTGGGTGAGGTTGACCTCTGATCTCCGGAAGTATATGATACACACCCGTCATGCACTCTC
CTTACAAAATAAAAAAGCAAAAACAAAACCCCAACAGGTATATGGCCATTTTAGAAAAATTAGAAGATTTAGAAAAGCTATACATAAAAAAAAATGACCTAAAGA
AAAATCTTACTGTCTGGGCACTATCCCTATCAAACCACTGTGTTCTTTGGCCAAGCCTTGGGGTGGACACTGTTTTGAGGTGGGCTCTGTTATCTCCACT
AGGTAGTGGAGTTTTGTGTCAGACTAACTGGGTCTTAAAGCTGTCTTAAAGCCATCAGGAGCTACTGACTTGCCTGCCTCAGCAGAGCATATCCTGAAGGT
CGGGGTTAAGTCTCCTTCCGAGCGAGTTGCCTTCCAGTGGGCCCTGGACTCCTAGGTCTCAGCGCTCATCAGCTGCCAAGGACTCTGAGGGAATGTCT
CTGACTGTGGCCCGAAAGGTAGGGGAGGGGATGTGCTTAGGCTTAGGACAGGGTCTGTTTTCAGTCTGCCTCACTGTTAGTAGCACTGTGCCATGGC
ACAGACTGGGCGAGCTTAAAGGAAGGAGGTTGATATTGGTTCCACTTCTGGGATCATGGTTGAGCAGCCTTGTCTGATGATGGTTGTCTTGTGTTGATA
TCGTGAGGTAGTTGATGAAGGTATGACATGGTGAGAAACTGTGTGTGTGTGTTATTTTCTGTGTTCTACCTATACATCTATCTATATATATATGATC
TATCTATCTACCTGGAGGCTGGAGAGATAGCTTAGTGGTTAAGAACATTTGTTGTTCTTGCATAGTCTGGATTAAATTTTTCAGCACCCACATGGCAGCTC
ACAACAACCCATAAATCCAGTTTCAGAGGATCCAACCTCTGATATACCATGTGAGCCAGAGCAGACACGGCTGAAGGTGGTTTGTATCCCGTATGGAGAGGT
GACAATTGGGAAGAGAGAAAGATCAACTTAACCATGCAAGGAACAGGAAGTTAAATACTGAACAGGGAAGGTAAGGCAAGGAGTAGATGTAGAGGGCAAA
CAATGAAACCCAAACATAACCAAAATACGCTAAACACACTGACATGCCAATTAAGGACAAAATTTGGCTCCACTGGCAAAAACAAAACAGACTGAAGA
TCCAACAGTACATGCCAACTACCGCGAGGGAGACAGACACAGAGAAGACCGTGACAGACTTGGACTCTTGGAGTGGATGTGCAGGAAGAGAGCT
CTGCCAGTGGAGAAGAAAGCACTCAGAAGAAAGTGACAGCAGCTGTAATTTGTATTCTGCTAATGTTATGTTCCAAAGTTGAAAGCAAAAATTTGACCAAT
CATAAGAACAACAGGCTGACTCTCAGTTGTGACTGAACGTCTCTCAGTAACTGACGGGGGAGCAGGCCAAAGGAGAGTCCGCTCAGAAGGGTGCATAGCC
ACGCCAAATCAAATAAGCAAGTACAACCGGCAGGCTCTATTTCTAGCACAAAGGGTCTGTGCCTCATTCTGTGCTGGGTGACAGCTTGGGTCTCTCATT
GGATGTAAGTGGTGTAGTGGAGAAGCAGGAAATAATCCGGAGCGCATATTTGATTTAACATAAGTGTGATTGGGAGGGAGTTTGTCAAATTTGTGTTT
TTACAATGTTTTTTTTTTTTTAAATGATGCTTTTTTGTAAAGTGTACAATGTGATATAAGATTGGTCTGCTACATTCAGTTCTATAAAAGTGGTTCTAA
AATATTGACTGTCAATCATCTCATGATTATTCTACTGTACACATTACTGACTTTGTATGTAATAATTAATATTAGAAGAAAATATAATTTATTTGAATATA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

[0389] SEQ ID NO: 46:

[0390] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAX₄THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDX₅QTGTLF
LFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₆QRP IPSAFCFLSH
DHGRTWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPX₇GCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHX₈
X₉QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₀AYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIX₁₁FX₁₂MFTLKQAFPAEYLPQ

[0391] SEQ ID NO: 47:

[0392] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASX₇X₈DEHAELI VX₉RRGDYDAX₁₀THQVQWX₁₁AQEVVAQAX₁₂LDGHRSMNPCLYD
X₁₃QTGTLFLFFIAIPX₁₄X₁₅VTEX₁₆QQLQTRANVTRLX₁₇X₁₈VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₁₉YREWSTFAVGPX₂₀LQLHDRX₂₁RSLVVPAYAYRKL
LHPX₂₂QRP IPSAFX₂₃FLSHDHGRTWARGHFVAQDTX₂₄ECQVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQX₂₅NX₂₆GLDFQX₂₇SQLVKKLVEPPPX₂₈GX₂₉QGS
V I SFPSPRSGPGSPAQX₃₀LLYTHPTHX₃₁X₃₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEFPX₃₃LLAKGSX₃₄AYSDLQSMGTGPDGSPLFGX₃₅LYEANDYEEIX₃₆FX₃₇MF
TLKQAFPAEYLPQ

[0393] SEQ ID NO: 48:

[0394] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0395] SEQ ID NO: 49:

[0396] DASLPYLQDESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAPTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI RFIMFTLKQAFPAEYLPQ

[0397] SEQ ID NO: 50:

[0398] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDANTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0399] SEQ ID NO: 51:

[0400] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAPTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0401] SEQ ID NO: 52:

[0402] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDASTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0403] SEQ ID NO: 53:

[0404] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDATTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0405] SEQ ID NO: 54:

[0406] DASLPYLKQESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDANTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFF

IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0407] SEQ ID NO: 55:

ASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
WARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSCAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0409] SEQ ID NO: 56:

MASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSCAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0411] SEQ ID NO: 57:

ASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
WARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0413] SEQ ID NO: 58:

DASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0415] SEQ ID NO: 59:

DASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSCAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0417] SEQ ID NO: 60:

AASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0419] SEQ ID NO: 61:

MASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0421] SEQ ID NO: 62:

AASLPYLKESV FQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAF AEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQTGTLFLFFI
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLEQCVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSCAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0423] SEQ ID NO: 63:

[0424] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRSSKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPCHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQCGQSVISFPPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0425] SEQ ID NO: 64:

[0426] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRX₇SX₈X₉DEHAEL IVX₁₀RRGDYDAX₁₁THQVQWX₁₂AQEVVAQAX₁₃LX₁₄GHRSMNPCPL YDX₁₅QTGTLFLFFIAIPX₁₆X₁₇VTEX₁₈QQLQTRANVTRLX₁₉X₂₀VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₁YREWSTFAVGPX₂₂LQLHDX₂₃X₂₄RSLVVPAY AYRKLHPX₂₅X₂₆X₂₇P IPSAFX₂₈FLSHDHGRTWARGHFVX₂₉QDTX₃₀ECQVAEVX₃₁TGEQVVTLNARSX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅RX₃₆QAQX₃₇NX₃₈GLDFQX₃₉X₄₀QX₄₁VKXLX₄₂EPPPX₄₃GX₄₄QGSV ISFPPSPRSGPGSPAQX₄₅LLYTHPTHX₄₆X₄₇QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₈LLAKGSX₄₉AYSDLQSMGTGPDGSPLFG X₅₀LYEANDYEEIX₅₁FX₅₂MFTLKQAFPAEYLPQ

[0427] SEQ ID NO: 65:

[0428] X₁ASLPX₂LQX₃ESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRX₄SKKDEHAEL I VLRRGDYDAX₅THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDX₆QTGTL FLFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCX₇VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPCHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₈QRP IPSAFCFLS HDHGRTWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQVVTLNARSHLRX₉RVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPX₁₀GCQGSV ISFPPSPRSGPGSPAQWLLYTHPT HX₁₁X₁₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₃AYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIX₁₄FX₁₅MFTLKQAFPAEYLPQ

[0429] SEQ ID NO: 66:

[0430] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRX₇SX₈X₉DEHAEL IVX₁₀RRGDYDAX₁₁THQVQWX₁₂AQEVVAQAX₁₃LX₁₄GHRSMNPCPL YDX₁₅QTGTLFLFFIAIPX₁₆X₁₇VTEX₁₈QQLQTRANVTRLX₁₉X₂₀VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₁YREWSTFAVGPX₂₂LQLHDX₂₃X₂₄RSLVVPAY AYRKLHPX₂₅X₂₆X₂₇P IPSAFX₂₈FLSHDHGRTWARGHFVX₂₉QDTX₃₀ECQVAEVX₃₁TGEQVVTLNARSX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅RX₃₆QAQX₃₇NX₃₈GLDFQX₃₉X₄₀QX₄₁VKXLX₄₂EPPPX₄₃GX₄₄QGSV ISFPPSPRSGPGSPAQX₄₅LLYTHPTHX₄₆X₄₇QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₈LLAKGSX₄₉AYSDLQSMGTGPDGSPLFG X₅₀LYEANDYEEIX₅₁FX₅₂MFTLKQAFPAEYLPQX₅₃DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

[0431] SEQ ID NO: 67:

[0432] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPCHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQCGQSVISFPPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL S LSPGK

[0433] SEQ ID NO: 68:

[0434] DASLPYLQDESQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAPTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPCHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQCGQSVISFPPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI RFIMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL S LSPGK

[0435] SEQ ID NO: 69:

[0436] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDANTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THRSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0437] SEQ ID NO: 70:

[0438] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAPTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THRKQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0439] SEQ ID NO: 71:

[0440] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDASTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THRKQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0441] SEQ ID NO: 72:

[0442] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDATTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THRKQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0443] SEQ ID NO: 73:

[0444] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDANTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THRKQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0445] SEQ ID NO: 74:

[0446] X₁ASLPX₂LQX₃ESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAX₄THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDX₅QTGTLF LFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₆QRP IPSAFCFLSH DHGRTWARGHFVAQDTLECVVAEVEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEP PPX₇GCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHP THX₈ X₉QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₀AYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I X₁₁FX₁₂MFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

[0447] SEQ ID NO: 75:

[0448] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFQSGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFAEQRASX₇X₈DEHAELIVX₉RRGDYDAX₁₀THQVQWX₁₁AQEVVAQAX₁₂LDGHRSMNCPCLYD
X₁₃QTGTLFLFFIAIPX₁₄X₁₅VTEX₁₆QQLQTRANVTRLX₁₇X₁₈VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₁₉YREWSTFAVGP GHX₂₀LQLHDRX₂₁RSLVVPAYAYRK
LHPX₂₂QRP IPSAFX₂₃FLSHDHGRTWARGHFVAQDTX₂₄ECQVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQX₂₅NX₂₆GLDFQX₂₇SQLVKKLVEPPX₂₈GX₂₉QGS
VIFSPPSRSGPGSPAQX₃₀LLYTHPTHX₃₁X₃₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₃₃LLAKGSX₃₄AYSIDLQSMGTGPDGSPFLFGX₃₅LYEANDYEEIX₃₆FX₃₇MF
TLKQAFPAEYLPQGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

[0449] SEQ ID NO: 76:

[0450] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFQSGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFAEQRX₄SKKDEHAELIVLRRGDYDAX₅THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDX₆QTGTL
FLFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCX₇VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₈QRP IPSAFCFLS
HDHGRTWARGHFVAQDTLECQVAEVETGEQRVVTLNARSHLRX₉RVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPX₁₀GCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPT
HX₁₁X₁₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₃AYSIDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIX₁₄FX₁₅MFTLKQAFPAEYLPQX₁₆DKHTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNY
TQKSLSLSPGK

[0451] SEQ ID NO: 77:

[0452] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLIYLASYLESVGPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF
GGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

[0453] SEQ ID NO: 78:

[0454] DASLPYLQKESVFQSGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECQVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPQGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSIDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

[0455] SEQ ID NO: 79:

[0456] GATGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAACGTATCGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCGCACACATCAGGTGAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATGAACAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
ATCGCTATCCCCGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACCGCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCTTAGCGCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATACGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGTTGCCAGGACACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGCGGAGCAGAGAGTCTGACCTGAACGCCAGATCT
CACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCTGGATTCCAAGAGAGCCAGTGGTCAAGAACTGGTGGAACTCCTCCACAGGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTCCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACACAGCTGGCAGAGACCGGAT
CTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGCAGCGCTGCCTACAGGATCTGCAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACGACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAAGGCGGAGGCGGATCCGACAAAACACACATGCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTC
CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGG
TACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAGCTGACCCAG

GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTCTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTACTAGCAAGCTACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACACTACACGCAGAAGAGCCCTCCCTGTCTCCGGTAAA

[0457] SEQ ID NO: 80:

[0458] GATGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTCCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCGCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAACGATCGTGTCTGCGGAGAGGCGATTACGACGCCGCACACATCAGGTGAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATGAACAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
ATCGCTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCCTAGCGCTTCTGCTTCTGAGCCACGATCACGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGTCTGTACCTGAACGCCAGATCT
CACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCTGGATTCCAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAACTGGTGGAACTCCTCCACAGGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACACAGCTGGCAGAGACCGGAT
CTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCGCTGCCTACAGCGATCTGCAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACGACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAA

[0459] SEQ ID NO: 81:

[0460] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPQQGCQGSV I SFPSPRSGPSPAQWLL YTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0461] SEQ ID NO: 82:

[0462] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPQQGCQGSV I SFPSPRSGPSPAQWLL YTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I RF IMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0463] SEQ ID NO: 83:

[0464] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDANTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPQQGCQGSV I SFPSPRSGPSPAQWLL YTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0465] SEQ ID NO: 84:

[0466] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAPTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDAQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPQQGCQGSV I SFPSPRSGPSPAQWLL YTHPTHRKQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0467] SEQ ID NO: 85:

[0468] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDASTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHRKRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSIDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0469] SEQ ID NO: 86:

[0470] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDANTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHRKRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSIDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0471] SEQ ID NO: 87:

[0472] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDANTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDAQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHRKRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSIDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0473] SEQ ID NO: 88:

[0474] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAX₄THQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDX₅QTGTLF
LFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPX₆QRP IPSAFCFLSH
DHGRTWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQL VKKL VEPPPAGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHX₈
X₉QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₀AYSIDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE IX₁₁FX₁₂MFTLKQAFPAEYLPQX₁₃DKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

[0475] SEQ ID NO: 89:

[0476] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASX₇X₈DEHAEL I VX₉RRGDYDAX₁₀THQVWX₁₁AQEVVAQAX₁₂LDGHRSMNCPCLYD
X₁₃QTGTLFLFFIAIPX₁₄X₁₅VTEX₁₆QLQTRANVTRLX₁₇X₁₈VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₁₉YREWSTFAVGPQH₂₀LQLHDX₂₁RSLVVPAYAYRK
LHPX₂₂QRP IPSAFX₂₃FLSHDHGRTWARGHFVAQDTX₂₄ECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQX₂₅NX₂₆GLDFQX₂₇SQLVKKL VEPPPX₂₈GX₂₉QGS
V I SFPSPRSGPGSPAQX₃₀LLYTHPTHX₃₁X₃₂QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₃₃LLAKGSX₃₄AYSIDLQSMGTGPDGSPLFGX₃₅LYEANDYEE IX₃₆FX₃₇MF
TLKQAFPAEYLPQX₃₈DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0477] SEQ ID NO: 90:

[0478] GGGGSGGGGS

[0479] SEQ ID NO: 91:

[0480] EPKSS

[0481]

[0482] SEQ ID NO: 92:

[0483] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0484] SEQ ID NO: 93:

[0485] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0486] SEQ ID NO: 94:

[0487] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHARQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQ

[0488] SEQ ID NO: 95:

[0489] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHARQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0490] SEQ ID NO: 96:

[0491] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCQVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHARQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0492] SEQ ID NO: 97:

[0493] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQ

[0494] SEQ ID NO: 98:

[0495] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0496] SEQ ID NO: 99:

[0497] DASLPYLQKESVQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRGGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDEQGTGLFLFF IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEGEQVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFP AEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF

PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0498]

SEQ ID NO: 100:

[0499]

DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQSSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQL VKKLVEPPPTGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0500]

[0501]

SEQ ID NO: 101:

[0502]

DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQSSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQL VKKLVEPPPTGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGSGGGGSDKTHTCPPELGGP
SVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLS
LSPGK

[0503]

SEQ ID NO: 102:

[0504]

DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQSSLLAFAEQRASKKDEHAELI VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCYVSTSDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQL VKKLVEPPPTGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLAKGSAAYSDDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEI VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPELGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0505]

SEQ ID NO: 103:

[0506]

GATGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCGCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAAGTATCGTGTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCGCACACATCAGGTGCAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATGAACAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
ATCGCTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACCGCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCCTAGCGCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCAGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGTTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGAGTCTGACCTGAACGCCAGATCT
CACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAAACGACGGCTGGATTTCAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAACTGGTGGAACTCCTCCACAGGGCTGT
CAGGGAAAGCGTGATCAGCTTTCCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGCTGTGTATAACACACCCACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
CTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCGCTGCCTACAGCGATCTGAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAAGGCGGAGGCGGATCCGACAAAACACTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
CCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGG
TACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTCTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTACTAGCAAGTCCACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTA

[0507]

SEQ ID NO: 104:

[0508]

GAGATCGTGTGACACAGAGCCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCTTCTAAGGGCGTGTCCACCAGCGGCTAC
TCTTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGCCAGGCTCCTAGACTGTGATCTACCTGGCCAGCTACCTGAAAGCGGAGTGCCTGCTAGATTACGCGGC
TCTGGCTCTGGCACCAGCTTACCCTGACAATCAGCAGCCTGAACTGAGGACTTCGCCGTGACTACTGCCAGCACAGCAGAGATCTGCCCTGACATTT

GGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCTGACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT
GTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAG
GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0509] SEQ ID NO: 105:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFKNEFKNRVLT TDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVVYVCARRDYR
FDMGFYWGQGT TTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
LTSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0511] SEQ ID NO: 106:

TVEKSVVFKAEGEHFTDQKGN I VSGSGGTTKYFRIPAMCTTSKGT I VVFADARHNTASDQSF IDTAAARSTDGKKTWNK I A IYNDRVNSKLSRVMPTC
I VANIQGRETI LVMVGKWNNDK TWGAYRDKAPDTDWL VLYKSTDDGVTF SKVETNI HD I VTKNGT I SAMLGGVGSGLQ LNDGKLVFPVQMVRTKNI TTVL
NTSFIYSTDGI TWSLPSGYCEGFGSENNI IEFNASLVNNIRNSGLRRSFETKDFGKTWTEFPMDKKVDNRNHGVQGSTITIPSGNKLVAHSSAQNKNNDY
TRSDI SLYAHNLYSGEVKL IDDFYPKVGNASGAGY SCLSYRKNVDKETLYVVEANGS IEFQDL SRHLPV IKS YNGGGSGGGGSDKHTHTCPPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLS
LSLSPGKSGGGGSHHHHHHHH

[0513] SEQ ID NO: 107:

ACAGTGGAAAAGTCCGTGGTGTCAAGGCCGAGGGCAGCAGCTTACCGACCAGAAAGCAATACCATCGTCGGCTCTGGCAGCGCGGCACCACCAAGTAC
TTTAGAATCCCCGCCATGTGACCACCAGCAAGGGCACCATTGTGGTGTTCGCCGACGCCAGACACAACCCGCCAGCGATCAGAGCTTCATCGATAACCGCT
GCCCGCAGAAGTACAGACGGCGCAAGACCTGGAACAAGAAGATCGCCATCTACAACGACCGCGTGAACAGCAAGCTGAGCAGAGTATGACCCCTACCTGC
ATCGTGGCCAAATCCAGGGCAGAGAAACCATCCTGGTCATGGTCGAAAGTGAACAACAACGATAAGACCTGGGGCGCCTACAGAGACAAGGCCCTGAT
ACCGATTGGACCTCGTGTGTATAAGAGCACCAGCAGCGGTGACCTTCAGCAAGGTGGAACAACAACATCCAGACATCGTACCAAGAACGGCACCATC
TCTGCCATGTCTCGCGCGGTGGATCTGGCTGCAACTGAATGATGGCAAGCTGGTGTTCGCCGTGAGATGGTCCGAACAAGAACATCACCACCGTGTG
AATACCAGCTTCATCTACTCCACCGACGGC ATC ATG TCCCTGCCTAGCGGCTACTGTGAAGGCTTTGGCAGCGAGAACAACATCATCGAGTCAACGCC
AGCCTGGTCAACAACATCCGGAACAGCGGCTGCGGAGAAGCTTCGAGACAAAGGACTTCGGAAGACGTTGGACCGAGTTTCTCCAATGGACAAGAAGGTG
GACAACCGGAACACGGCGTGCAGGGCAGCACAATCACAATCCCTAGCGGCAACAACTGGTGGCCGCTCACTTAGCGCCAGAACAAGAACAACGATTAC
ACCAGAAGCGACATCAGCTGTACGCCACAACCTGTACTCCGGCAAGTGAAGCTGATCGACGACTTCTACCCAAAGTGGCAATGCCAGCGGAGCCGGC
TACAGCTGTCTGAGTACCGGAAAAATGTGGACAAAGAACCTGTACTGGTGTACGAGGCCAACGGCAGCATCGAGTTTACAGGACTGAGCAGACATCTG
CCCGTATCAAGAGCTACAATGGCGAGGTGGAAGTGGCGGAGCGGATCCGACAAAACACTACACATGCCACCGTGCACGACCTGAACTCCTGGGGGA
CCGTGAGTCTTCTTCTCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAACGACCT
GAGGTCAAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACAGCGT
CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTCTACACCCTGCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCGGAGAACAACTACAAGACCAGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACT
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGTAAAAGCGGCGGAGGCGGATCTCATATCACCATCATCACCATCAC

[0515] SEQ ID NO: 108:

TVEKSVVFKAEGEHFTDQKGN I VSGSGGTTKYFRIPAMCTTSKGT I VVFADARHNTASDQSF IDTAAARSTDGKKTWNK I A IYNDRVNSKLSRVMPTC
I VANIQGRETI LVMVGKWNNDK TWGAYRDKAPDTDWL VLYKSTDDGVTF SKVETNI HD I VTKNGT I SAMLGGVGSGLQ LNDGKLVFPVQMVRTKNI TTVL
NTSFIYSTDGI TWSLPSGYCEGFGSENNI IEFNASLVNNIRNSGLRRSFETKDFGKTWTEFPMDKKVDNRNHGVQGSTITIPSGNKLVAHSSAQNKNNDY
TRSDI SLYAHNLYSGEVKL IDDFYPKVGNASGAGY SCLSYRKNVDKETLYVVEANGS IEFQDL SRHLPV IKS YNGGGSGGGGSDKHTHTCPPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLS
LSLSPGKSGGGGSHHHHHHHH

[0517] SEQ ID NO: 109:

[0518] ACAGTGGAAAAGTCCGTGGTGTTC AAGGCCGAGGGCGAGCACTTCACCGACCAGAAAGGCAATACCATCGTCGGCTCTGGCAGCGCGGCACCACCAAGTAC
 TTTAGAAATCCCCGCCATGTGCACCACCAGCAAGGGCACCATTGTGGTGTTCGCCGACGCCAGACACAACACCGCCAGCGATCAGAGCTTTCATCGATACCCT
 GCCCCAGAAGTACAGACGGCGCAAGACCTGGAACAAGAAGATCGCCATCTACAACGACCGCGTGAACAGCAAGCTGAGCAGAGTGATGGACCCTACCTGC
 ATCGTGGCCAAATCCAGGGCAGAGAAAACCTCCTGGTTCATGGTCGAAAAGTGAACAACAACGATAAGACCTGGGGCGCCTACAGAGACAAGGCCCTGAT
 ACCGATTGGGACCTCGTGTGTATAAGAGCACCGACGACGGCGTGACCTTCAGCAAGGTGGAACAACAACATCCACGACATCGTGACCAAGAACGGCACCATC
 TCTGCCATGTCTGGCGCGTTGGATCTGGCTGCAACTGAATGATGGCAAGCTGGTGTTCGCCGTGCAGATGGTCCGAACAAAGAATCACCACCGTGTG
 AATACCAGCTTACTACTCCACCGACGGCATCACATGGTCCCTGCCTAGCGGCTACTGTGAAGGCTTTGGCAGCGAGAACAACATCATCGAGTTCAACGCC
 AGCCTGGTCAACAACATCCGAAACAGCGGCTGCGGAGAAGCTTCGAGACAAAGGACTTCGAAAAGACGTGGACCGAGTTTCTCCAATGGACAAGAAGGTG
 GACAACCGGAACCACGGCGTGCAGGGCAGCAATCACAATCCCTAGCGGCAAAAACCTGGTGGCCGCTCACTTAGCGCCAGAACAAGAACAACGATTAC
 ACCAGAAGCGACATCAGCCTGTACGCCACAACCTGTACTCCGGCGAAGTGAAGCTGATCGACGACTTCTACCCAAAGTGGGAATGCCAGCGGAGCCGGC
 TACAGCTGTCTGAGTACCGGAAAAATGTGGACAAAGAAACCTGTACGTGGTGTACGAGGCCAACGGCAGCATCGAGTTTCAGGACCTGAGCAGACATCTG
 CCCGTGATCAAGAGCTACAATGGCGGAGGTGAAGTGGCGGAGGCGATCCGACAAAACCTCACACATGCCACCGTCCCAGCACCTGAATCCTGGGGGGA
 CCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCT
 GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACGGTAGCACGTACCGTGTGGTACGGTC
 CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCC
 AAAGGCAGCCCGAGAACCACAGGTCTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
 CCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGACGGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACT
 AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGTAAAAGCGGCGGAGGCGGATCTCATCATCACCATCATCACCATCAC

[0519] SEQ ID NO: 110:

[0520] CAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGCGTGAAGTGAAGAAACCTGGGGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTTACAACTACTACATG
 TACTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAAGGACTTGAATGGATGGCGGCATCAACCCAGCAACGGCGGCACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTG
 ACCCTGACCACCGACAGCAGCACCACCACAGCTACATGGAAGTGAAGTCCCTGCAGTTCGACGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGACGGACTACAGA
 TTCGACATGGGCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTCTTCTGTGt agcACCAAGGGCCATCtGTCTTCCCTGGCACCCCTCTCCAAG
 AGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTcTGAATCAGGCGCtTGACCAGCGCGGTG
 CACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
 GTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTCCCAGCACCTGAACTCCTG
 GGGGACCGTCACTTCTTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
 GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACg ccAGCACGTACCGTGTGGT
 AGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCC
 AAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTcTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
 TTCTATCCCAGCAGCATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCT
 CTCaccAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAG
 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

[0521] SEQ ID NO: 111:

[0522] DASLPYLKQESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLEQVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0523] SEQ ID NO: 112:

[0524] DASLPYLKQESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRLQVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHQLHADRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLEQVAEVEETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGSGGGSDKTHTCPPCAPELLGGP
 SVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAK
 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSL

LSPGK

[0525] SEQ ID NO: 113:

[0526] GATGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTGCTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAAGTATCGTGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCGCACACATCAGGTGCAGTGGCAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATGAACAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTTATCGTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGGTCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGTGCACGACAGGCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCCTAGCGCCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCACGGCAGGACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAGTGAAACCGGCAGCAGAGAGTCTGTACCTGAACGCCAGATCTCACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCTGGATTTCGAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAAACTGGTGGAACTCCTCCACAGGGCTGT CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACACAGCTGGCAGAGAGCCGATCTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCAACCTGTCTGTCTGGCAAGGGCAGCGCTGCCTACAGCGATCTGCAGTCTATG GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCCTGAAGCAGGCCCTTTCCA GCCGAGTACCTGCCTCAAGCGGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGGATCCGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG TCAGTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACAGCTCCTC ACCCTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGTCTACACCCTGCCCTTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCACTAGC AAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTA

[0527] SEQ ID NO: 114:

[0528] gatGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTGCTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAAGTATCGTGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGCAGTGGCAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTTATCGTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTCAAGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGGTCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGTGCACGACAGGCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCCTAGCGCCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCACGGCAGGACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAGTGAAACCGGCAGCAGAGAGTCTGTACCTGAACGCCAGATCTCACCTGAGAGCCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCTGGATTTCGAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAAACTGGTGGAACTCCTCCACAGGGCTGT CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACACAGCTGGCAGAGAGCCGATCTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCAACCTGTCTGTCTGGCAAGGGCAGCgctGCCTACAGCGATCTGCAGTCTATG GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCCTGAAGCAGGCCCTTTCCA GCCGAGTACCTGCCTCAAGAGCCAAATCTTcTGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTCTC CCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACgccAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTACCCTGCTGCACCAG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTcTACACCCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGt acTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGcTTGCTCCGGGTA

[0529] SEQ ID NO: 115:

[0530] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPQQSLLAFEAQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCLYDEQGTGLFLFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQCYVTSTDHGRTWSSPRDLDAAI GPAYREWSTFAVGPGLCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRPISAFCFSLSHDHGR TWARGHFVAQDTLEQVAEVEVTEQRRVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKLVPPPTGCQGSVIFSPSPRSGPSPAQWLLYTHPTHSWQRAD LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSIDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIVFLMFTLQKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPAPELLGGPSVFLF PPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0531] SEQ ID NO: 116:

[0532] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAX₄THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDX₅QTGTLF
LFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCX₆VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₇QRP IPSAFCFLSH
DHGRTWARGHFVAQDTLEQVAEVETGEQRVVTLNARSHLRX₈RVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPX₉GCQGSV ISFPSRSPGSPAQWLLYTHPTHX
10X₁₁QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₂AYSIDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEE IX₁₃FX₁₄MFTLKQAFPAEYLPQX₁₅DKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFLLTSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

[0533] SEQ ID NO: 117:

[0534] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASX₇X₈DEHAELIVX₉RRGDYDAX₁₀THQVQWX₁₁AQEVVAQAX₁₂LX₁₃GHRSMNCPCLY
DX₁₄QTGTLFLFFIAIPX₁₅X₁₆VTEX₁₇QQLQTRANVTRIX₁₈X₁₉VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₀YREWSTFAVGPGLHCLQLHDX₂₂X₂₃RSLVVPAYA
YRKLHPX₂₄X₂₅X₂₆P IPSAFX₂₇FLSHDHGRTWARGHFVX₂₈QDTX₂₉ECQVAEVX₃₀TGEQRVVTLNARSX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄RX₃₅QAQX₃₆NX₃₇GLDFQX₃₈X₃₉QX₄₀
VKKL
X₄₁EPPPX₄₂GX₄₃QGSV ISFPSRSPGSPAQX₄₄LLYTHPTHX₄₅X₄₆QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₇LLAKGSX₄₈AYSIDLQSMGTGPDGSPFLGX₄₉LYE
ANDYEE IX₅₀FX₅₁MFTLKQAFPAEYLPQX₅₂DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSGGSFLLTSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0535] SEQ ID NO: 118:

[0536] gatGCATCTCTGCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCGCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAAGTATCGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGCGAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
ATCGTATCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTt acGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCTAGCGCTTCTGCTTTCAGCCACGATCACGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTCGTGGCCAGGACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGGCAGCAGAGAGTGTGACCTGAAACGCCAGATCT
CACCTGAGATTCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCCTGGATTTCAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAAACTGGTGGAACTCCTCCAac cGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTCCATCTCCTAGAAGCGCCCTGGCTCTCCTGCTCAGTGGTGTGTATACACACCCACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
CTGGGCGCCTACCTGAATCTAGACCTCTGCTCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgc tGCCTACAGCGATCTGAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTCCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAA

[0537] SEQ ID NO: 119:

[0538] X₁X₂SX₃X₄X₅LQX₆ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASX₇X₈DEHAELIVX₉RRGDYDAX₁₀THQVQWX₁₁AQEVVAQAX₁₂LX₁₃GHRSMNCPCLY
DX₁₄QTGTLFLFFIAIPX₁₅X₁₆VTEX₁₇QQLQTRANVTRIX₁₈X₁₉VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPX₂₀YREWSTFAVGPGLHCLQLHDX₂₂X₂₃RSLVVPAYA
YRKLHPX₂₄X₂₅X₂₆P IPSAFX₂₇FLSHDHGRTWARGHFVX₂₈QDTX₂₉ECQVAEVX₃₀TGEQRVVTLNARSX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄RX₃₅QAQX₃₆NX₃₇GLDFQX₃₈X₃₉QX₄₀
VKKL
X₄₁EPPPX₄₂GX₄₃QGSV ISFPSRSPGSPAQX₄₄LLYTHPTHX₄₅X₄₆QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPX₄₇LLAKGSX₄₈AYSIDLQSMGTGPDGSPFLGX₄₉LYE
ANDYEE IX₅₀FX₅₁MFTLKQAFPAEYLPQ

[0539] SEQ ID NO: 120:

[0540] X₁ASLPX₂LQX₃ESVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAX₄THQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPCLYDX₅QTGTLF
LFFIAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLCX₆VTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPGLHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPX₇QRP IPSAFCFLSH
DHGRTWARGHFVAQDTLEQVAEVETGEQRVVTLNARSHLRX₈RVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPX₉GCQGSV ISFPSRSPGSPAQWLLYTHPTHX
10X₁₁QRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSX₁₂AYSIDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEE IX₁₃FX₁₄MFTLKQAFPAEYLPQ

[0541] SEQ ID NO: 121:

[0542] GGGGS

[0543] SEQ ID NO: 122:

[0544] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRL CVYVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0545] SEQ ID NO: 123:

[0546] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRL CVYVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0547] SEQ ID NO: 124:

[0548] gatGCATCTCTGCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
 CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAACCTGATCGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGAGTGG
 CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
 ATCGTATCCCCGGCAAGTGACCGAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTt acGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
 TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGG
 GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCCAACAGCGGCTATTTCCTAGCGCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCACGGCAGG
 ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGGCAGCAGAGAGTGTGACCTGAACGCCAGATCT
 CACCTGAGATTCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCCTGGATTTCGAAGAGAGCCAGTGGTCAAGAAACTGGTGGAACTCCTCCAaccGGCTGT
 CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCCTAGAAGCGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGTGTGTATACACACCCACACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
 CTGGCGCCTACCTGAATCCTAGACCTCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgc tGCCTACAGCGATTCGAGTCTATG
 GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACGACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
 GCCGAGTACCTGCCTCAAGAGCCAAATCTTcTGACAAAACACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCTC
 CCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGG
 TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACg ccAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCTCCTGCACCAG
 GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTATCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
 CCACAGGTcTACACCCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGT acTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGAC
 AAGAGCAGGTGGCAGCGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACACTACACGAGAAGAGCCTAAGcTTGCTCCGGGTAAA

[0549] SEQ ID NO: 125:

[0550] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRL CVYVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0551] SEQ ID NO: 126:

[0552] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDEQGTGLFLFF
 IAI PGQVTEQQQLQTRANVTRL CVYVSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
 TWARGHFVAQDTLECVQAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSVIFSPPSRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
 LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQ

[0553] SEQ ID NO: 127:

[0554] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQCYVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0555] SEQ ID NO: 128:

[0556] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQCYVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRARVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPQGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I SKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSL
LSPGK

[0557] SEQ ID NO: 129:

[0558] gatGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTCCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG
CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGcggAGCAAGAAGGATGAGCACGCCGAAGTATCGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTCTGTCTTT
ATCGCTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTt acGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCGGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTCCCTAGCGCTTCTGCTTTCTGAGCCACGATCAGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGAGTCTGTGACCTGAACGCCAGATCT
CACCTGAGATTCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAAACGACGGCTGGATTCCAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAACTGGTGGAACTCCTCCAaccGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCCATCTCCTAGAACGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
CTGGGCGCCTACCTGAATCTAGACCTCTGCTCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgc tGCCTACAGCGATCTGAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTCCCTGATGTTACCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAAGAGCCAAATCTTcTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCTC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGG
TACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACgceAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCCTACCGTCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGCTCCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTcTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTt acTGCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACACTACACGCAGAAGAGCCTAAGcTTGTCTCCGGGTAAA

[0559] SEQ ID NO: 130:

[0560] DASLPYLQKESVFSQGAHAYRIPALLYLPGQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCPLYDEQGTGLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQCYVTSTDHGRTWSSPRDLTDAAI GPAYREWSTFAVGPQHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP IPSAFCFLSHDHGR
TWARGHFVAQDTLECVAEVETGEQRVVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCQGSV I SFPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I SKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGGQVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTFNNEKFKNRVLTLDSSSTTAYMELKSLQ
FDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTS

[0561] SEQ ID NO: 131:

[0562] gatGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTCCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTG

CTGGCTTTCGCTGAACAGCGGcggAGCAAGAAGGATGAGCAGCCGAAGTATCGTGTGCGGAGAGGCGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGCAGTGG
CAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTT
ATCGCTATCCCCGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTt acGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGG
TCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGACACTGTCTCCAGTGCACGACAGG
GCTAGATCTCTGGTGGTGCCTACGCCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTTCCTAGCGCTTCTGCTTTCTGAGCCAGGATCAGGCAGG
ACATGGGCCAGAGGACATTTCTGGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGTGGCCGAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGAGTCTGACCTGAACGCCAGATCT
CACCTGAGATTAGAGTGCAGGCCAGAGCACAACGACGGCTGGATTTCCAAGAGAGCCAGTGGTCAAGAACTGGTGGAACTCCTCCAac-cGGCTGT
CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCTAGAAAGCGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGTGTGTATACACACCCACACAGCTGGCAGAGAGCCGAT
CTGGGCGCTACCTGAATCCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgc tGCCTACAGCGATCTGCAGTCTATG
GGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCTGAAGCAGGCCCTTCCA
GCCGAGTACCTGCCTCAAGAGCCAAATCTTcTGACAAAACCTACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCTC
CCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGTCAAGTCAACTGG
TACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACgceAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCTACCCTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAA
CCACAGGTcTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGTCAACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACACTACACGAGAAGAGCCTAAGcTTGTCTCCGGGTA
GGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGCGGAGCGGATCTCAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGTGGAAAGTGAAGAACTGGGGCCAGCGTGAAG
GTGCTCTGTAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCAACTACTACATGTACTGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAAGGACTTGAATGGATGGCGGCATCAACCCC
AGCAACGGCGCACCAACTTCAACGAGAAGTTCAGAACAGAGTGACCCTGACCACCGACAGCAGCACCACCACGCCTACATGAACTGAAGTCCCTGCAG
TTCGACGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGACGGACTACAGATTGACATGGGCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTACAGTCTCTTCTGCT
agcACCAAGGGCCATCcGTCTTCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA
CCGGTACGGTGTcTGAACTCAGGCGc tTGACCAGCGCGTGCACACCTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG
ACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT
GACAAAACTagc

[0563] SEQ ID NO: 132:

[0564] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTFNFKRNLVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR
FDMGFYWGQTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKEPKSCKDTS

[0565] SEQ ID NO: 133:

[0566] CAGGTTACGCTGGTGCAGTCTGGCGTGAAGTGAAGAACTGGGGCCAGCGTGAAGGTGTCTCTGTAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCAACTACTACATG
TACTGGTCCGACAGGCCAGGCCAAGGACTTGAATGGATGGCGGCATCAACCCAGCAACGGCGGCCAACCTCAACGAGAAGTTCAGAACAGAGTG
ACCCTGACCACGACAGCAGCACCACCACAGCCTACATGAACTGAAGTCCCTGCAGTTCGACGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGACGGGACTACAGA
TTCGACATGGGCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTACAGTCTCTTCTGCTagcACCAAGGGCCATCcGTCTTCCCTGGCACCTCCTCCAAG
AGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTcTGAACTCAGGCGc tTGACCAGCGCGTG
CACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGACCGTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACTagc

[0567] SEQ ID NO: 134:

[0568] DASLPYLQKESVVFQSGAHAYRIPALLYLPGQQLLAFAEQRRSKKDEHAELIVLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNCPPLYDEQTGTLFLFF
IAIPGQVTEQQQLQTRANVTRLQVYVSTHDHRTWSSPRDLTDAIIGPAYREWSTFAVGPGHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRPISAFCLSHDHGR
TWARGHFVAQDLEQVAEVEVTEQRRVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKLVPEPPTGCQGSVIFSPSPRSGPGSPAQWLLYTHPTHSWQRAD
LGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSAAYSDLQSMGTGPDGSPFLGCLYEANDYEEIVFLMFTLKQAFPAEYLPQEPKSSDKTHTPCPPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPRE
PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVMSHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESVGPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDF
AVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYLSSTLTLKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0569] SEQ ID NO: 135:

[0570] gatGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTTCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATTCCTGCTCTGCTGTATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTGCTGGCTTTCGCTGAACAGCGGcggAGCAAGAAGGATGAGCAGCGCAACTGATCGTCTGCGGAGAGCGGATTACGACGCCggcACACATCAGGTGCAGTGGCAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCTCTGTACGATgaaCAGACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTTATCGCTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTtacGTGACCTCCACCGACCACGGCAGAACCTGGTCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTGGACCTGGACACTGTCTCCAGCTGCACGACAGGCTAGATCTCTGGTGGCTGCCTACGCCTATAGAAAGCTGCACCCAAACAGCGGCTATTTCCTAGCGCCTTCTGCTTTCTGAGCCAGATCAGCGCAGGACATGGGCCAGAGGACATTTCTGTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAAGTGGAAACCGGGCAGCAGAGAGTCTGTGACCTGAACGCCAGATCTCACCTGAGATTCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAAACGACGGCCTGGATTTCAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAAACTGGTGGAACTCCTCCAaccGGCTGT CAGGGAAGCGTGATCAGCTTTCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCTGCTCAGTGGCTGTGTATACACACCCACACAGCTGGCAGAGAGCCGATCTGGGCGCCTACCTGAATCCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgcTGCCTACAGCGATCTGCAGTCTATGGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTCTGTTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATGTTACCCCTGAAGCAGGCCCTTCCA GCCGAGTACCTGCCTCAAGAGCCAAATCTTcTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACgcccAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCCTACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTcTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACACTACACGAGAAGAGCCTAAGcTTGTCTCCGGGTAAA GGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGGATCTGAGATCGTGTGACACAGAGCCCTGCCACACTGTACTGTCTCCAGGCGAGAGACC AACTGAGCTGTAGAGCTTCTAAGGGCGTGTCCACCAGCGGCTACTCTTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACTGTGATCTAC CTGGCCAGCTACCTGAAAGCGGAGTGCCTGCTAGATTACAGCGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTACCCTGACAATCAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCACAGCAGAGATCTGCCCTGACATTTGGCGGAGGACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATC TTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCTACAGGGCTGAGCTCGCCGTACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0571] SEQ ID NO: 136:

[0572] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFKNKRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR FDMGFDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCN VDHPKSNLTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

[0573] SEQ ID NO: 137:

[0574] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFKNKRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR FDMGFDYWGQTTVTVSS

[0575] SEQ ID NO: 138:

[0576] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGSYLHWYQQKPGQAPRLIYLASYLESVGPARFSGSGSDFTLTISLLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF GGGTKVEIK

[0577] SEQ ID NO: 139:

[0578] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0579] SEQ ID NO: 140:

[0580] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0581] SEQ ID NO: 141:

[0582] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0583] SEQ ID NO: 142:

[0584] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0585] SEQ ID NO: 143:

[0586] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0587] SEQ ID NO: 144:

[0588] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0589] SEQ ID NO: 145:

[0590] MGWSC I ILFLVATATGVHSQVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCKASGYTF TNYMYWVRQAPGQGLEWMGG I NPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMEL
KSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSDASLPYLKQESVFSGAHAYRIPALL
YLPQQSLLAFAEQRASKKDEHAEL I VLRRGDYDAGTHQVQWQAQEVVAQARLDGHRSMNPCLYDEQTGLFLFF I AIPGQVTEQQQLQTRANVTRL CYVT
STDHGRTWSSPRDLTDAI GPAYREWSTFAVGP GHCLQLHDRARSLVVPAYAYRKLHPKQRP I PSAFCLSHDHGRTWARGHFVAQDTLECCQVAEVEVTEQR
VVTLNARSHLRFRVQAQSTNDGLDFQESQLVKKLVEPPPTGCGQSV I SFPSPRSGPSPAQWLLYTHPTHSWQRADLGAYLNPRPPAPEAWSEPVLLAKGSA
AYS DLQSMGTGPDGSPLFGCLYEANDYEE I VFLMFTLKQAFPAEYLPQ

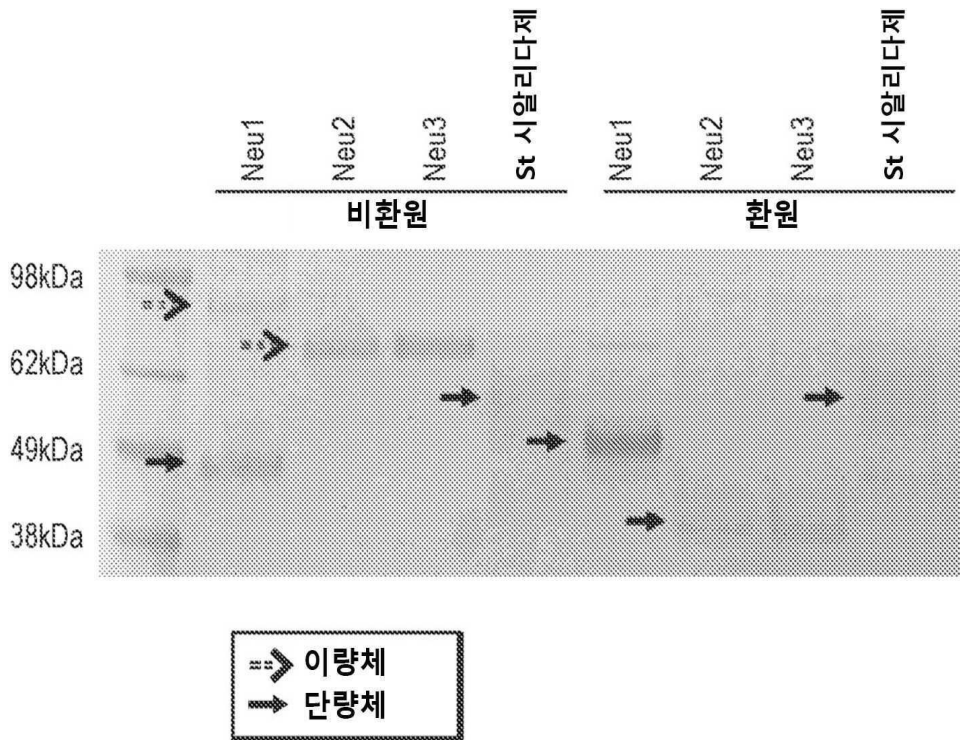
[0591] SEQ ID NO: 146:

[0592] atgGGATGGAGCTGTATCATCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTaCACTCCCAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGCGTGGAAGTGAAGAAACCTGGG
GCCAGCGTGAAGGTGCTCTGTAAGCCAGCGCTACACCTTTACCAACTACTACATGTAAGTCCGACAGGCCAGGCCAAGGACTTGATGGATGGGC
GGCATCAACCCAGCAACGGCGCACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCCTGACCACGACAGCAGCACCACAGCCTACATGGAAGT
AAGTCCCTGCAGTTCGACGACACCGCGTGTACTACTGCCAGACGGGACTACAGATTCGACATGGGCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACA
GTCTCTTCTGcT agcACCAAGGGCCATC cGTCTCCCCCTGGCACCCCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTcTGGAACCTCAGGCGcTGTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG
CCCAAATCTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACgccAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTcTACACCTGCCC
CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAG
CCGGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCTACACGCAAGAGCCTAAGcTTGTCTCCGGGTAAGGAGGGGAGGATCTGGCGGA

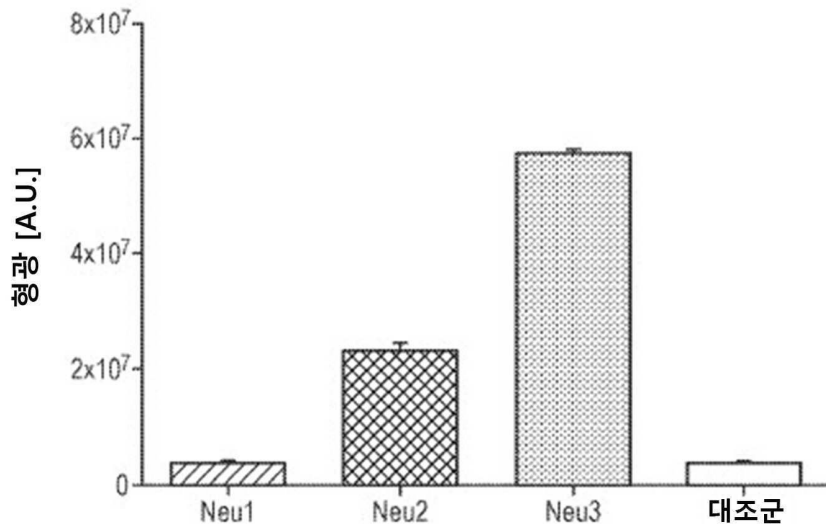
GGTGAAGTGGCGGAGGCGGATCTgatGCATCTCTGCCTTACCTGCAGAAAGAAAGCGTGTCCAGTCTGGCGCCACGCCTACAGAATCCCGCTCTGCTG
 TATCTGCCAGGCCAGCAGTCTCTGCTGGCTTTCGCTGAACAGCGGGCCAGCAAGAAGGATGAGCACGCCGAAGTATCGTGTGCGGAGAGGCGATTACGAC
 GCCggcACACATCAGGTGCAGTGGCAGGCTCAAGAGGTGGTGGCTCAGGCTAGACTGGACGGCCACAGATCTATGAACCCCTGTCCTCTGTACGATgaaCAG
 ACCGGCACACTGTTTCTGTTCTTTATCGCTATCCCCGGCCAAGTGACCGAGCAGCAGCAGCTGCAGACAAGAGCCAACGTGACCAGACTGTGTtacGTGACC
 TCCACCGACCACGGCAGAACCTGGTCTAGCCCTAGAGATCTGACCGACGCCCATCGGACCTGCCTATAGAGAGTGGTCCACCTTCGCCGTTGGACCTGGA
 CACTGTCTCCAGCTGCACGACAGGGCTAGATCTCTGGTGGTGCCTGCCTACGCCTATAGAAAAGCTGCACCCCAAACAGCGGCCTATTCCTAGCGCCTTCTGC
 TTTCTGAGCCAGATCACGGCAGGACATGGCCAGAGGACATTTCTGGCCAGGACACACTGGAATGCCAGGTGGCCGAAGTGGAAACCGCGCAGCAGAGA
 GTCGTGACCTGAACGCCAGATCTCACCTGAGATTCAGAGTGCAGGCCAGAGCACAAACGACGGCCTGGATTTCCAAGAGAGCCAGCTGGTCAAGAACTG
 GTGGAACCTCTCCAaccGGCTGTCAGGGAAGCGTGATCAGCTTCCATCTCCTAGAAGCGGCCCTGGCTCTCCTGCTCAGTGGCTGCTGTATACACCCC
 ACACACAGCTGGCAGAGAGCCGATCTGGGCGCTACCTGAATCTAGACCTCCTGCTCCTGAGGCTTGGAGCGAACCTGTTCTGCTGGCCAAGGGCAGCgt
 GCCTACAGCGATCTCAGTCTATGGGCACAGGCCCTGATGGCAGCCCTGTTTGGCTGTCTGTACGAGGCCAACGACTACGAAGAGATCGTGTTCCTGATG
 TTCACCCTGAAGCAGGCCTTCCAGCCGAGTACCTGCCTCAATAGTGA

도면

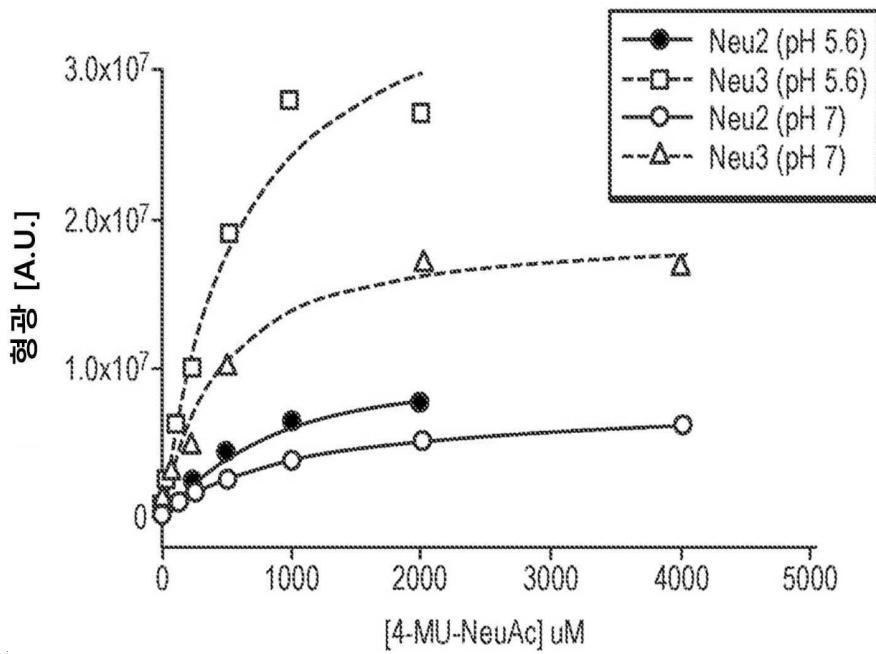
도면1



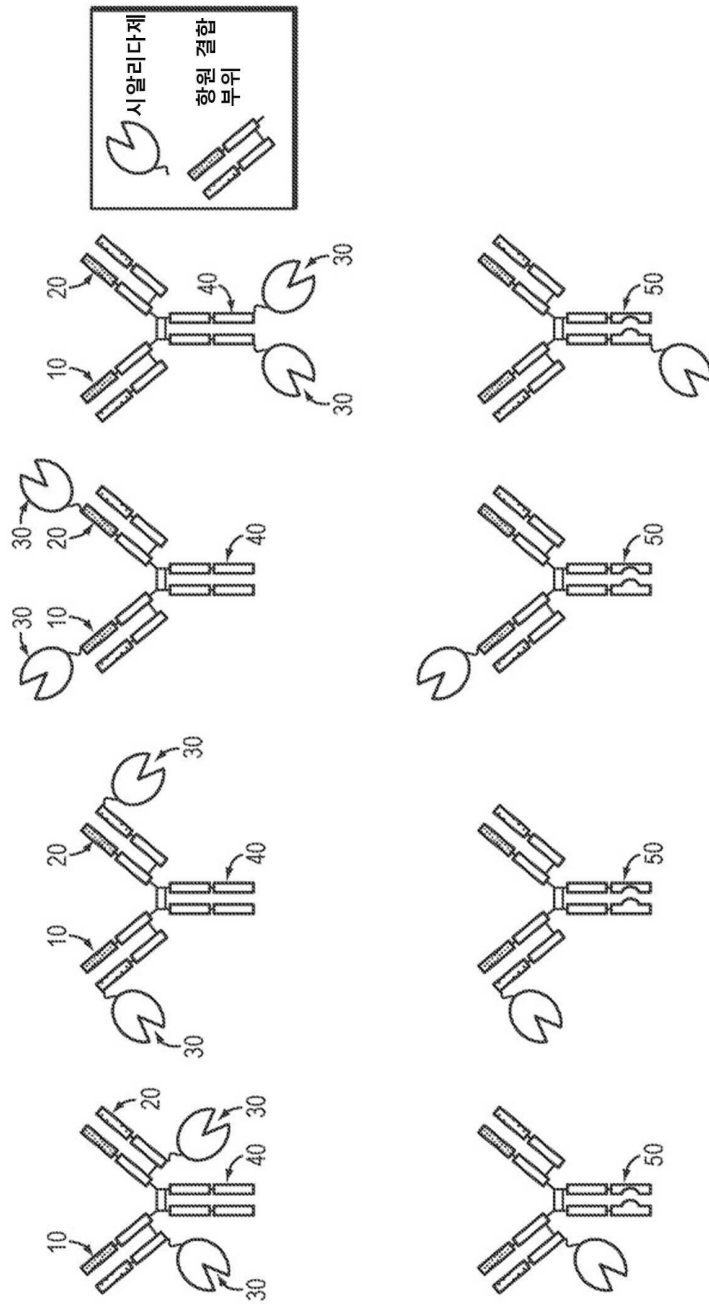
도면2



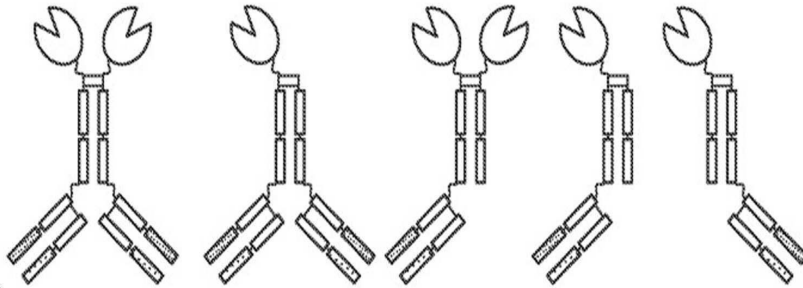
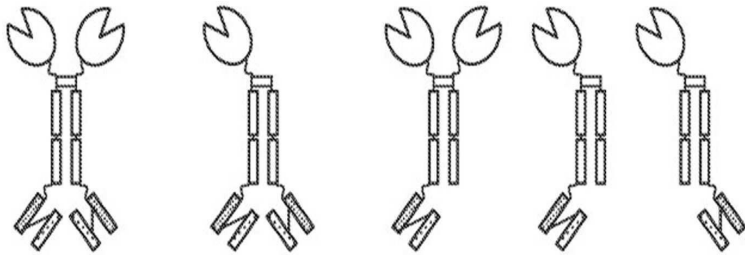
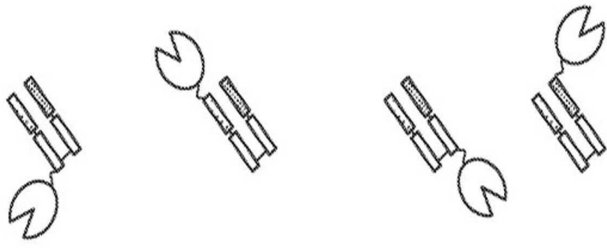
도면3



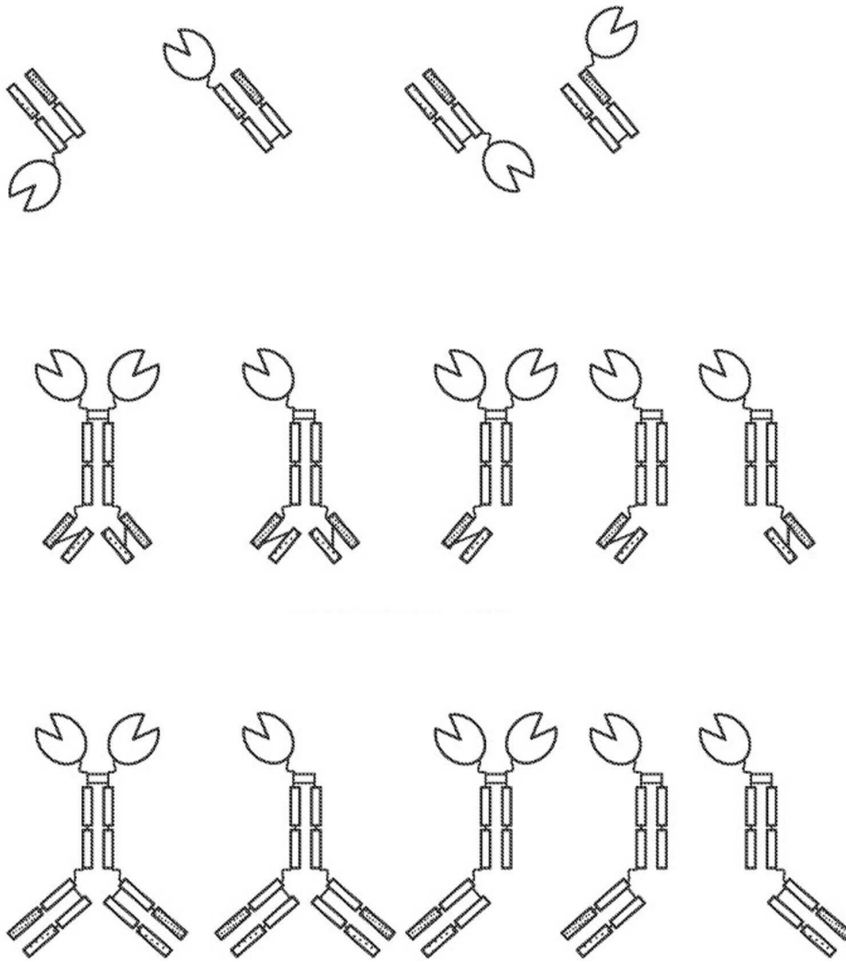
도면4



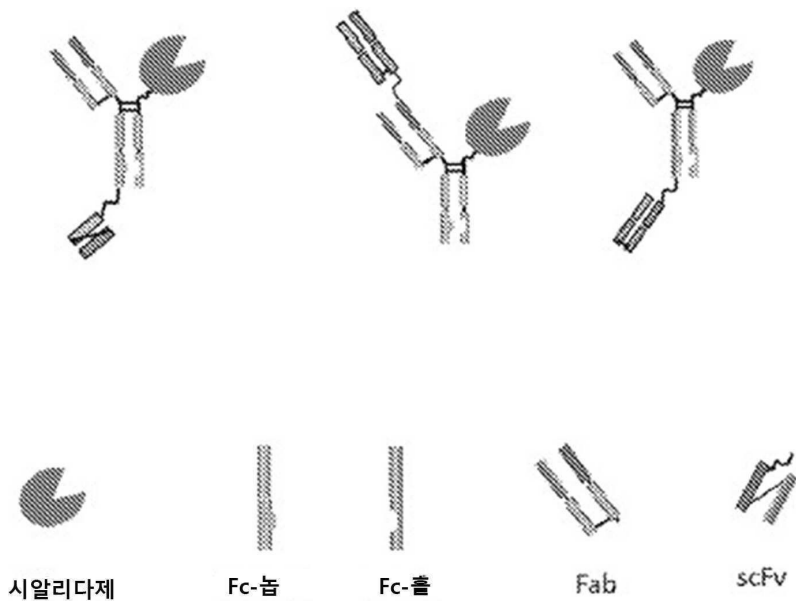
도면5



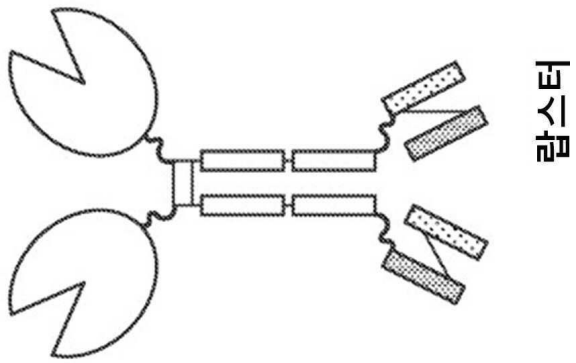
도면6



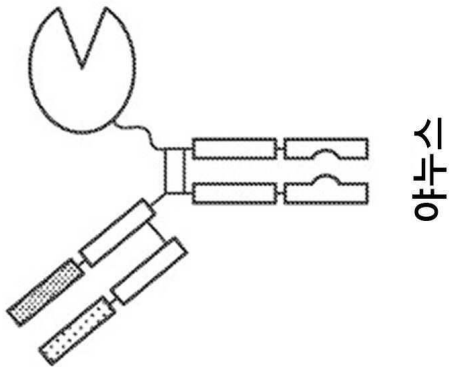
도면7



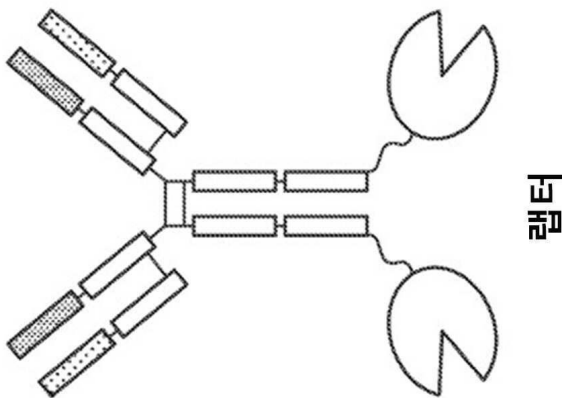
도면8



바스켓

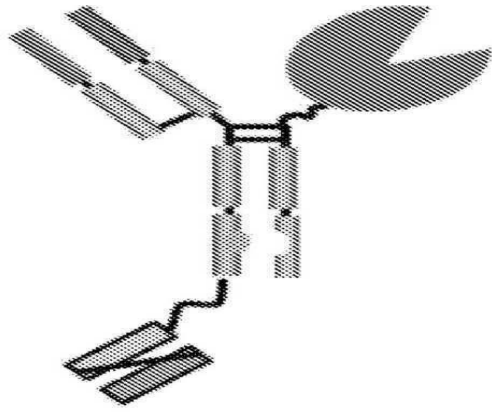


야구스

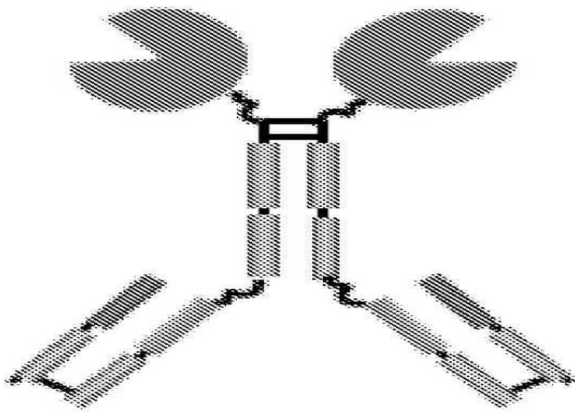


캡

도면9

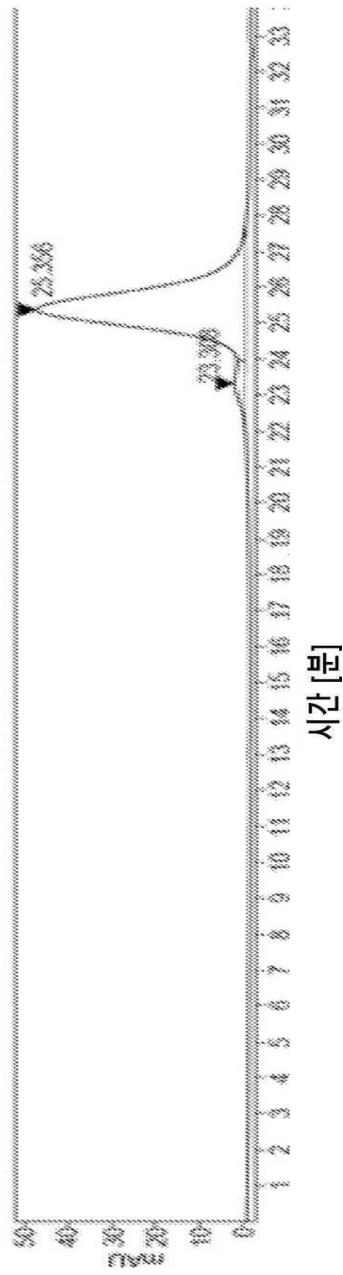
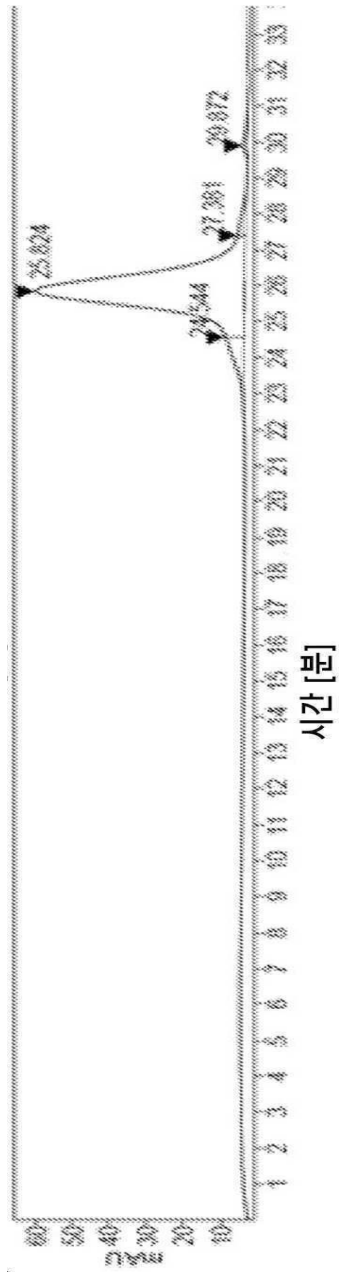


병크

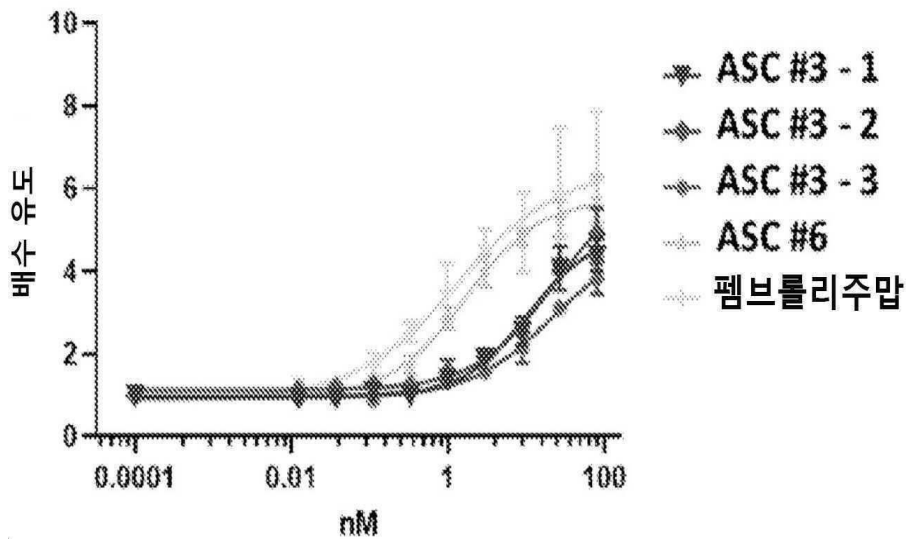


랩스터-FAB

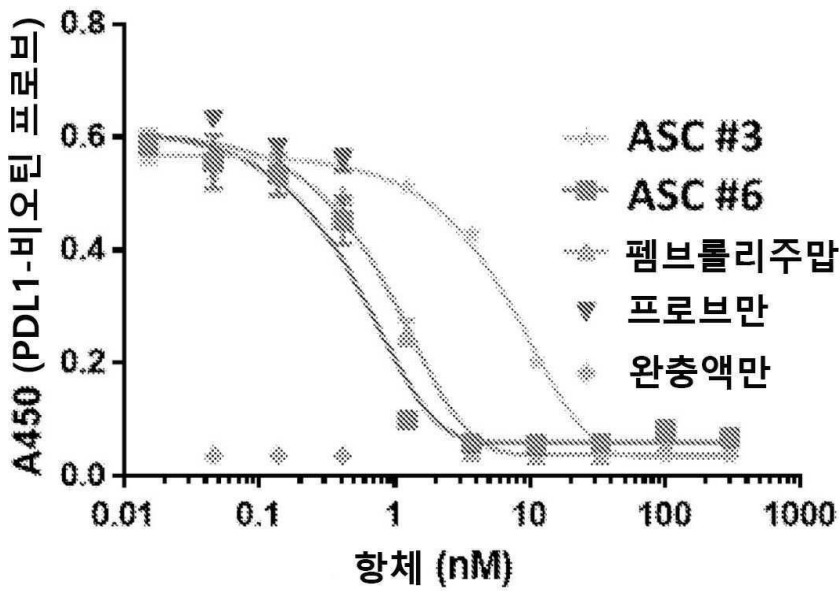
도면10



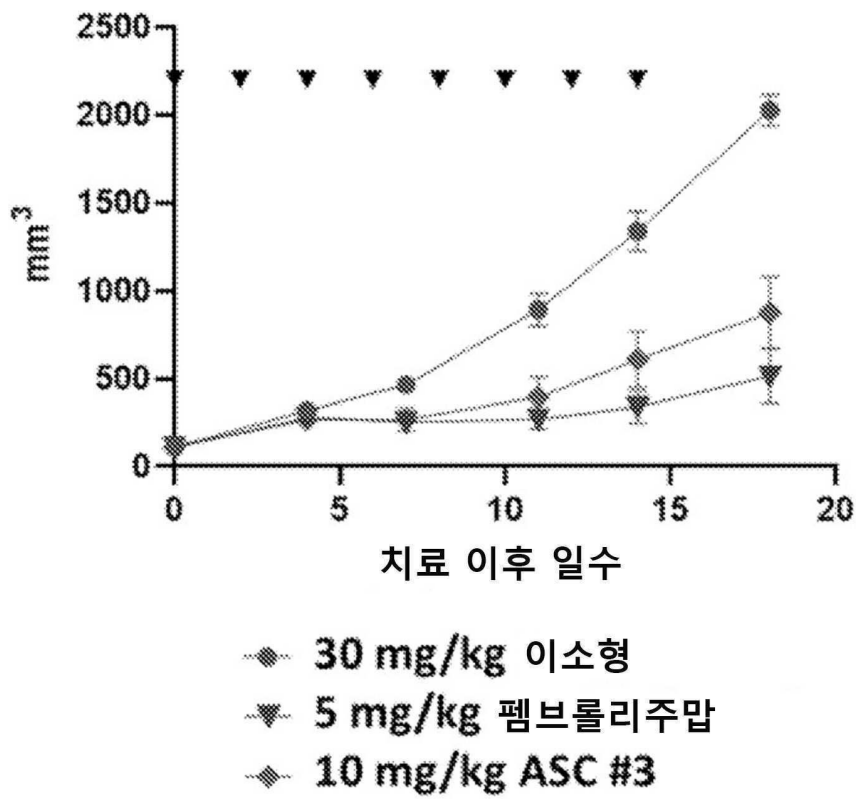
도면11



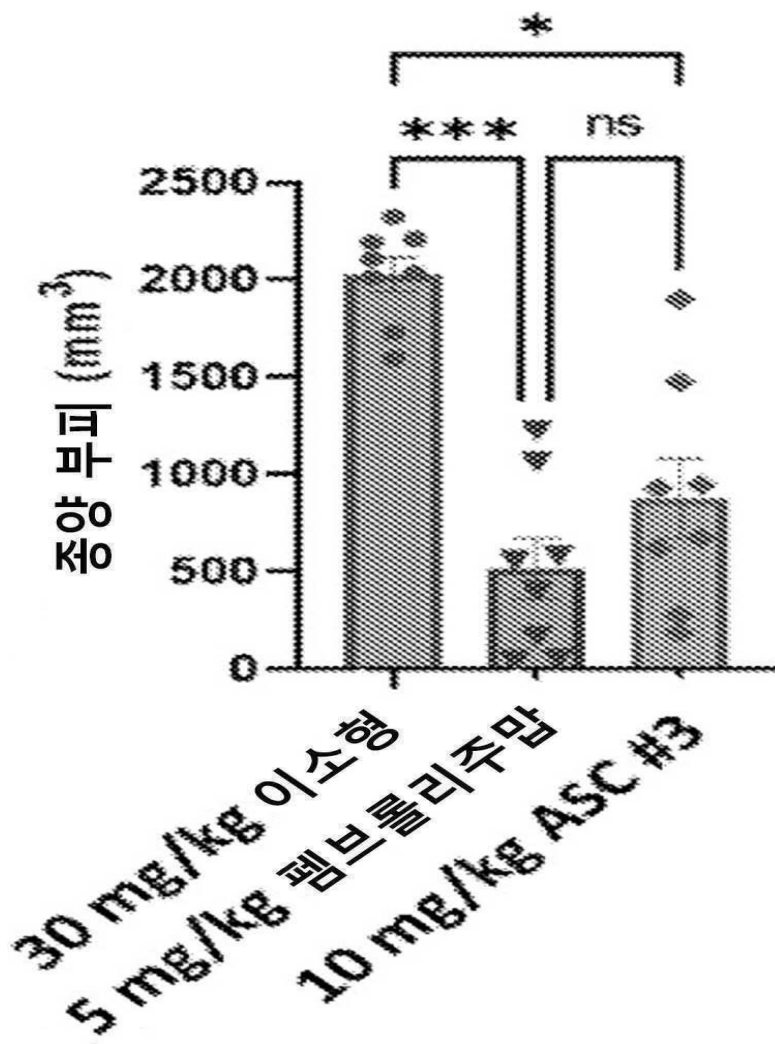
도면12



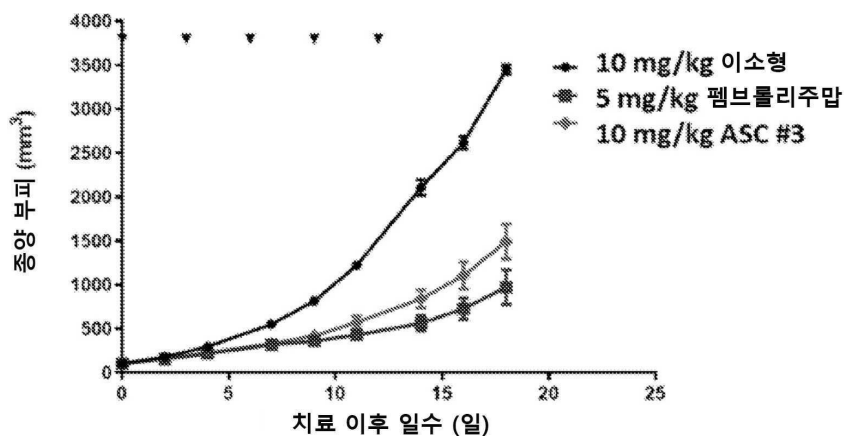
도면13



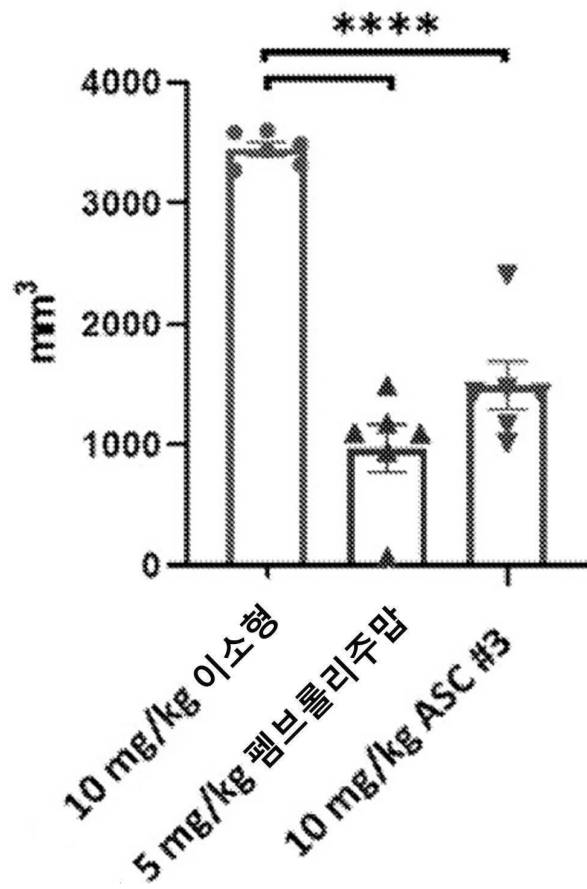
도면14



도면15



도면16



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> PALLEON PHARMACEUTICALS INC.

<120> SIALIDASE-PD-1-ANTIBODY FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE
THEREOF

<130> PAL-025WO

<140> PCT/US2022/011487

<141> 2022-01-06

<150> 63/134,415

<151> 2021-01-06

<160> 150

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 380

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Leu Pro Val Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His
 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

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

 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln

245 250 255
 Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys

260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg

290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Cys Ala Tyr Ser Asp

325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr

355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380
 <210> 2

<211> 385
 <212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 2

Met Glu Asp Leu Arg Pro Met Ala Thr Cys Pro Val Leu Gln Lys Glu
 1 5 10 15

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

20 25 30
 Tyr Leu Lys Lys Gln Lys Thr Leu Leu Ala Phe Ala Glu Lys Arg Ala

35 40 45
 Ser Lys Thr Asp Glu His Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Ser

50 55 60
 Tyr Asn Glu Ala Thr Asn Arg Val Lys Trp Gln Pro Glu Glu Val Val

65 70 75 80

Thr Gln Ala Gln Leu Glu Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu
 85 90 95
 Tyr Asp Lys Gln Thr Lys Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Val Pro
 100 105 110
 Gly Arg Val Ser Glu His His Gln Leu His Thr Lys Val Asn Val Thr
 115 120 125
 Arg Leu Cys Cys Val Ser Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Pro
 130 135 140
 Ile Gln Asp Leu Thr Glu Thr Thr Ile Gly Ser Thr His Gln Glu Trp
 145 150 155 160
 Ala Thr Phe Ala Val Gly Pro Gly His Cys Leu Gln Leu Arg Asn Pro
 165 170 175
 Ala Gly Ser Leu Leu Val Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro
 180 185 190
 Ala Gln Lys Pro Thr Pro Phe Ala Phe Cys Phe Ile Ser Leu Asp His
 195 200 205
 Gly His Thr Trp Lys Leu Gly Asn Phe Val Ala Glu Asn Ser Leu Glu
 210 215 220
 Cys Gln Val Ala Glu Val Gly Thr Gly Ala Gln Arg Met Val Tyr Leu
 225 230 235 240
 Asn Ala Arg Ser Phe Leu Gly Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Pro Asn
 245 250 255
 Asp Gly Leu Asp Phe Gln Asp Asn Arg Val Val Ser Lys Leu Val Glu
 260 265 270
 Pro Pro His Gly Cys His Gly Ser Val Val Ala Phe His Asn Pro Ile
 275 280 285
 Ser Lys Pro His Ala Leu Asp Thr Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr
 290 295 300
 Asp Ser Arg Asn Arg Thr Asn Leu Gly Val Tyr Leu Asn Gln Met Pro
 305 310 315 320
 Leu Asp Pro Thr Ala Trp Ser Glu Pro Thr Leu Leu Ala Met Gly Ile

325 330 335
 Cys Ala Tyr Ser Asp Leu Gln Asn Met Gly Gln Gly Pro Asp Gly Ser

340 345 350
 Pro Gln Phe Gly Cys Leu Tyr Glu Ser Gly Asn Tyr Glu Glu Ile Ile

355 360 365
 Phe Leu Ile Phe Thr Leu Lys Gln Ala Phe Pro Thr Val Phe Asp Ala

370 375 380
 Gln

385

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

Glu Asp Leu Arg Pro

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Glu Asp Leu Arg Pro

1 5

<210> 5

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
 Pro Gly Lys

225

<210> 6

<211> 1143

<212> DNA

<213> Salmonella typhimurium

<400> 6

acagtggaaa agtccgtggt gttcaaggcc gagggcgagc acttcaccga ccagaaaggc 60
 aataccatcg tcggctctgg cagcggcggc accaccaagt actttagaat ccccgccatg 120
 tgcaccacca gcaagggcac cattgtggig ttcgccgacg ccagacacaa caccgccagc 180
 gatcagagct tcatcgatac cgctgccgcc agatctaccg atggcggcaa gacctggaac 240
 aagaagatcg ccatctacaa cgaccgcgtg aacagcaagc tgagcagagt gatggaccct 300
 acctgcatcg tggccaacat ccagggcaga gaaacatcc tggatcatggt cggaaagtgg 360

 aacaacaacg ataagacctg gggcgcctac agagacaagg ccctgatac cgattgggac 420
 ctctgtctgt acaagagcac cgatgacggc gtgacctca gcaaggtgga aacaaacatc 480
 cacgacatcg tgaccaagaa cggcaccatc tctgccatgc tcggcggcgt tggatctggc 540
 ctgcaactga atgatggcaa gctggtgttc cccgtgcaga tggtcggaac aaagaatatic 600
 accaccgtgc tgaataccag cttcatctac agcaccgacg gcatcacatg gtcctgcct 660
 agcggctact gtgaaggctt tggcagcgag aacaacatca tcgagttcaa cgccagcctg 720
 gtcaacaaca tccggaacag cggcctgcgg agaagcttcg agacaaagga cttcggaag 780

 acgtggaccg agtttcctcc aatggacaag aaggtggaca accggaacca cggcgtgcag 840
 ggcagcacia tcacaatccc tagcggcaac aaactggtgg ccgctcactc tagcggccag 900
 aacaagaaca acgactacac cagaagcgac atcagcctgt acgcccacia cctgtacagc 960
 ggcaagtga agctgatcga cgacttctac ccaaagtgg gcaatgccag cggagccggc 1020
 tacagctgtc tgagctaccg gaaaaatgtg gacaaagaaa ccctgtacgt ggtgtacgag 1080
 gccaacggca gcatcgagtt tcaggacctg agcagacatc tgcccgtgat caagagctac 1140
 aac 1143

<210> 7

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

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

290 295 300
Asn Gly Thr Ser Trp Arg Lys Glu Thr Val Gln Leu Trp Pro Gly Pro

305 310 315 320
Ser Gly Tyr Ser Ser Leu Ala Thr Leu Glu Gly Ser Met Asp Gly Glu
 325 330 335

Glu Gln Ala Pro Gln Leu Tyr Val Leu Tyr Glu Lys Gly Arg Asn His
 340 345 350
Tyr Thr Glu Ser Ile Ser Val Ala Lys Ile Ser Val

 355 360

<210> 8

<211> 428

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Glu Glu Val Thr Thr Cys Ser Phe Asn Ser Pro Leu Phe Arg Gln

1 5 10 15
Glu Asp Asp Arg Gly Ile Thr Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Ile
 20 25 30

Pro Pro Thr His Thr Phe Leu Ala Phe Ala Glu Lys Arg Ser Thr Arg
 35 40 45

Arg Asp Glu Asp Ala Leu His Leu Val Leu Arg Arg Gly Leu Arg Ile
 50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Pro Gly His Arg Thr Met Asn Pro Cys Pro Val Trp Glu Gln Lys
 85 90 95

Ser Gly Cys Val Phe Leu Phe Phe Ile Cys Val Arg Gly His Val Thr
 100 105 110

Glu Arg Gln Gln Ile Val Ser Gly Arg Asn Ala Ala Arg Leu Cys Phe
 115 120 125

Ile Tyr Ser Gln Asp Ala Gly Cys Ser Trp Ser Glu Val Arg Asp Leu

130 135 140
 Thr Glu Glu Val Ile Gly Ser Glu Leu Lys His Trp Ala Thr Phe Ala
 145 150 155 160
 Val Gly Pro Gly His Gly Ile Gln Leu Gln Ser Gly Arg Leu Val Ile
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Thr Tyr Tyr Ile Pro Ser Trp Phe Phe Cys Phe Gln Leu
 180 185 190
 Pro Cys Lys Thr Arg Pro His Ser Leu Met Ile Tyr Ser Asp Asp Leu

 195 200 205
 Gly Val Thr Trp His His Gly Arg Leu Ile Arg Pro Met Val Thr Val
 210 215 220
 Glu Cys Glu Val Ala Glu Val Thr Gly Arg Ala Gly His Pro Val Leu
 225 230 235 240
 Tyr Cys Ser Ala Arg Thr Pro Asn Arg Cys Arg Ala Glu Ala Leu Ser
 245 250 255
 Thr Asp His Gly Glu Gly Phe Gln Arg Leu Ala Leu Ser Arg Gln Leu

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

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

Leu Phe Glu Cys Gly Thr Lys Gln Glu Cys Glu Gln Ile Ala Phe Arg
 385 390 395 400
 Leu Phe Thr His Arg Glu Ile Leu Ser His Leu Gln Gly Asp Cys Thr
 405 410 415
 Ser Pro Gly Arg Asn Pro Ser Gln Phe Lys Ser Asn
 420 425
 <210> 9
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 Met Arg Pro Ala Asp Leu Pro Pro Arg Pro Met Glu Glu Ser Pro Ala
 1 5 10 15
 Ser Ser Ser Ala Pro Thr Glu Thr Glu Glu Pro Gly Ser Ser Ala Glu
 20 25 30
 Val Met Glu Glu Val Thr Thr Cys Ser Phe Asn Ser Pro Leu Phe Arg
 35 40 45
 Gln Glu Asp Asp Arg Gly Ile Thr Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr
 50 55 60
 Ile Pro Pro Thr His Thr Phe Leu Ala Phe Ala Glu Lys Arg Ser Thr
 65 70 75 80
 Arg Arg Asp Glu Asp Ala Leu His Leu Val Leu Arg Arg Gly Leu Arg
 85 90 95
 Ile Gly Gln Leu Val Gln Trp Gly Pro Leu Lys Pro Leu Met Glu Ala
 100 105 110
 Thr Leu Pro Gly His Arg Thr Met Asn Pro Cys Pro Val Trp Glu Gln
 115 120 125
 Lys Ser Gly Cys Val Phe Leu Phe Phe Ile Cys Val Arg Gly His Val
 130 135 140
 Thr Glu Arg Gln Gln Ile Val Ser Gly Arg Asn Ala Ala Arg Leu Cys
 145 150 155 160

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

405 410 415
Cys Leu Phe Glu Cys Gly Thr Lys Gln Glu Cys Glu Gln Ile Ala Phe
420 425 430
Arg Leu Phe Thr His Arg Glu Ile Leu Ser His Leu Gln Gly Asp Cys
435 440 445
Thr Ser Pro Gly Arg Asn Pro Ser Gln Phe Lys Ser Asn
450 455 460
<210> 10
<211> 484
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10
Met Gly Val Pro Arg Thr Pro Ser Arg Thr Val Leu Phe Glu Arg Glu

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

65 70 75 80
Glu His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Val His Asp Ala Gly Thr Gly
85 90 95
Thr Val Phe Leu Phe Phe Ile Ala Val Leu Gly His Thr Pro Glu Ala
100 105 110
Val Gln Ile Ala Thr Gly Arg Asn Ala Ala Arg Leu Cys Cys Val Ala
115 120 125
Ser Arg Asp Ala Gly Leu Ser Trp Gly Ser Ala Arg Asp Leu Thr Glu

130 135 140
Glu Ala Ile Gly Gly Ala Val Gln Asp Trp Ala Thr Phe Ala Val Gly
145 150 155 160

Pro Gly His Gly Val Gln Leu Pro Ser Gly Arg Leu Leu Val Pro Ala
 165 170 175

Tyr Thr Tyr Arg Val Asp Arg Arg Glu Cys Phe Gly Lys Ile Cys Arg
 180 185 190

Thr Ser Pro His Ser Phe Ala Phe Tyr Ser Asp Asp His Gly Arg Thr
 195 200 205

Trp Arg Cys Gly Gly Leu Val Pro Asn Leu Arg Ser Gly Glu Cys Gln
 210 215 220

Leu Ala Ala Val Asp Gly Gly Gln Ala Gly Ser Phe Leu Tyr Cys Asn
 225 230 235 240

Ala Arg Ser Pro Leu Gly Ser Arg Val Gln Ala Leu Ser Thr Asp Glu
 245 250 255

Gly Thr Ser Phe Leu Pro Ala Glu Arg Val Ala Ser Leu Pro Glu Thr
 260 265 270

Ala Trp Gly Cys Gln Gly Ser Ile Val Gly Phe Pro Ala Pro Ala Pro
 275 280 285

Asn Arg Pro Arg Asp Asp Ser Trp Ser Val Gly Pro Gly Ser Pro Leu
 290 295 300

Gln Pro Pro Leu Leu Gly Pro Gly Val His Glu Pro Pro Glu Glu Ala
 305 310 315 320

Ala Val Asp Pro Arg Gly Gly Gln Val Pro Gly Gly Pro Phe Ser Arg
 325 330 335

Leu Gln Pro Arg Gly Asp Gly Pro Arg Gln Pro Gly Pro Arg Pro Gly
 340 345 350

Val Ser Gly Asp Val Gly Ser Trp Thr Leu Ala Leu Pro Met Pro Phe
 355 360 365

Ala Ala Pro Pro Gln Ser Pro Thr Trp Leu Leu Tyr Ser His Pro Val
 370 375 380

Gly Arg Arg Ala Arg Leu His Met Gly Ile Arg Leu Ser Gln Ser Pro
 385 390 395 400

Leu Asp Pro Arg Ser Trp Thr Glu Pro Trp Val Ile Tyr Glu Gly Pro

405 410 415
 Ser Gly Tyr Ser Asp Leu Ala Ser Ile Gly Pro Ala Pro Glu Gly Gly
 420 425 430
 Leu Val Phe Ala Cys Leu Tyr Glu Ser Gly Ala Arg Thr Ser Tyr Asp
 435 440 445
 Glu Ile Ser Phe Cys Thr Phe Ser Leu Arg Glu Val Leu Glu Asn Val

 450 455 460
 Pro Ala Ser Pro Lys Pro Pro Asn Leu Gly Asp Lys Pro Arg Gly Cys
 465 470 475 480
 Cys Trp Pro Ser

<210> 11

<211> 496

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

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

Met Asn Pro Cys Pro Val His Asp Ala Gly Thr Gly Thr Val Phe Leu
 100 105 110
 Phe Phe Ile Ala Val Leu Gly His Thr Pro Glu Ala Val Gln Ile Ala
 115 120 125

Thr Gly Arg Asn Ala Ala Arg Leu Cys Cys Val Ala Ser Arg Asp Ala
 130 135 140
 Gly Leu Ser Trp Gly Ser Ala Arg Asp Leu Thr Glu Glu Ala Ile Gly
 145 150 155 160

 Gly Ala Val Gln Asp Trp Ala Thr Phe Ala Val Gly Pro Gly His Gly
 165 170 175
 Val Gln Leu Pro Ser Gly Arg Leu Leu Val Pro Ala Tyr Thr Tyr Arg
 180 185 190
 Val Asp Arg Arg Glu Cys Phe Gly Lys Ile Cys Arg Thr Ser Pro His
 195 200 205
 Ser Phe Ala Phe Tyr Ser Asp Asp His Gly Arg Thr Trp Arg Cys Gly
 210 215 220

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

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

 Gly Asp Gly Pro Arg Gln Pro Gly Pro Arg Pro Gly Val Ser Gly Asp
 355 360 365
 Val Gly Ser Trp Thr Leu Ala Leu Pro Met Pro Phe Ala Ala Pro Pro

370	375	380
Gln Ser Pro Thr Trp Leu Leu Tyr Ser His Pro Val Gly Arg Arg Ala		
385	390	395
Arg Leu His Met Gly Ile Arg Leu Ser Gln Ser Pro Leu Asp Pro Arg		
	405	410
		415
Ser Trp Thr Glu Pro Trp Val Ile Tyr Glu Gly Pro Ser Gly Tyr Ser		
	420	425
		430
Asp Leu Ala Ser Ile Gly Pro Ala Pro Glu Gly Gly Leu Val Phe Ala		
	435	440
		445
Cys Leu Tyr Glu Ser Gly Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Glu Ile Ser Phe		
	450	455
		460
Cys Thr Phe Ser Leu Arg Glu Val Leu Glu Asn Val Pro Ala Ser Pro		
465	470	475
		480

Lys Pro Pro Asn Leu Gly Asp Lys Pro Arg Gly Cys Cys Trp Pro Ser		
	485	490
		495

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Ser Leu Pro

1 5

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ala Ser Leu Pro

1

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 14

Thr Val Glu Lys Ser Val Val Phe

1 5

<210> 15

<211> 12

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His Gln Val Gln Trp

1 5 10

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ser Met Asp Gln Gly Ser Thr Trp

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 17

Ser Thr Asp Gly Gly Lys Thr Trp

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Gln Thr Pro Leu Glu Ala Ala Cys

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

1 5

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Recombinant mutant human sialidase substitution sequence

<400> 21

Ser Gln Asn Asp Gly Glu Ser

1 5

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Recombinant mutant human sialidase substitution sequence

<400> 22

Leu Ser His Ser Leu Ser Thr

1 5

<210> 23

<211> 1092

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

gagaacgact ttggactggt gcagcctctg gtcacatgg aacagctgct gtgggtttcc 60
 ggacagacaga tcggcagcgt ggacaccttc agaatccctc tgatcaccgc cacacctaga 120
 ggacacctgc tggcctttgc cgaggccaga aagatgagca gctctgacga gggcgccaag 180

 tttattgccc tgaggcggtc tatggaccag ggctctacat ggtccctac cgccttcac 240
 gtgaacgatg gcgacgtgcc cgatggcctg aatctgggag ctgtggtgtc cgatgtggaa 300
 accggcgtgg tgttctgtt ctacagcctg tgtgccaca aggccggttg tcaggtggcc 360
 agcacaatgc tcgtgtggtc caaggacgac ggcgtgtcct ggtctacccc tagaaacctg 420
 agcctggaca tcggcaccga agtgtttgct ccaggacctg gctctggcat ccagaagcag 480
 agagagccca gaaagggcag actgatcgtg tgtggccacg gcacccttga gagagatggc 540
 gttttctgcc tgetgagcga cgatcatggc gcctcttggg gatacggcag cggagtgtct 600

 ggaatccctt acggccagcc taagcaagag aacgatttca accccgacga gtgccagcct 660
 tacgagctgc ctgatggcag cgtcgtgatc aacgcccgga accagaaca ctaccactgc 720
 cactgccgga tcgtgctgag aagctacgac gcctgcgata cctgcccggc tagagatgtg 780
 accttcgac ctgagctggt ggacctgtt gttgccgctg gtgccgtcgt gacatctagc 840
 ggcatcgtgt tcttcagca cctgctcac cccgagtca gagtgaatct gaccctgcgg 900
 tggctcttca gcaatggcac aagctggcgg aaagaaaccg tgcagcttg gcctggacct 960
 agcggctact ctctctggc tactctggaa ggcagcatgg acggcgaaga acaggccct 1020

 cagctgtacg tgetgtacga gaagggcaga aacctaca ccgagagcat cagcgtggcc 1080
 aagatcagcg tt 1092

<210> 24

<211> 1140

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

atggccagcc tgctgtgct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
 agaattccc ctctgctgta tctgccagc cagcagctc tgetggctt cgctgaacag 120
 cgggccagca agaaggatga gcacccgaa ctgatcgtc tgcggagagg cgattacgac 180
 gccctacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcagc tagactggac 240

 ggccacagat ctatgaacc ctgtctctg tacgatgccc agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gacgagcagc agctgcagac aagagccaac 360

gtgaccagac tigtcaagt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
gatctgaccg acgccgccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttga 480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggcgcc tgcctacgcc 540
tatagaaagc tgcaccccat ccagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac 600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag 660

gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgaccc tgaacgccag atctcacctg 720
agagccagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780
gtcaagaaac tgggtgaacc tctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac 900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgaggct 960
tggagcgaac ctgttctgct ggccaaggc agctgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080

gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140

<210> 25
<211> 1284
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 25

atggaggaag tgaccacctg tagcttcaac agccctctgt tccggcaaga ggacgaccgg 60
ggcatcacct acagaatccc tgctctgctg tacatcctc ctacacacac ctttctggcc 120
ttcgccgaga agcggagcac cagacgagat gaagatgccc tgcacctggt gctgagaaga 180
ggcctgagaa tcggacagct ggtgcagtgg ggacctctga agcctctgat ggaagccaca 240
ctgcccggcc acagaacat gaatccttgt cctgtgtggg agcagaaaag cggtgcgtg 300

ttctgttct tcatctgctg gcggggccac gtgaccgaga gacagcaaat cgtgtccggc 360
agaaacgccg ccagactgtg cttcatctac agccaggatg ccggtgctc ttggagcgaa 420
gttcgggatc tgaccgaaga agtgatcggc agcgagctga agcactgggc cacatttct 480
gttggcctg gccacggaat ccagctgcaa tctggcagac tggatcatcc cgctacacc 540
tactatatec ccagctggtt cttctgcttc caactgcctt gcaagaccg gcctcacagc 600
ctgatgatct acagcgacga tctggcgctg acatggcacc acggcagact gatcagacc 660
atggtcaccg tggaatgcga ggtggccgaa gtgacaggca gagctggaca ccctgtgctg 720

tactgctctg ccagaacacc caaccggtgt agagccgagg ctctgtctac agatcacggc 780

gagggtttc agagactggc cctctctaga cagctgtgcg aacctcctca tggctgtcag 840
 gccagcgtgg tgccttcag acctctggaa atccctcacc ggtgccagga cagcagctct 900
 aaggatgccc ctaccatcca gcagtctagc cctggcagca gcctgagact ggaagaggaa 960
 gccggaacac ctagcgagag ctggctgctg tactctcacc ccaccagcag aaagcagaga 1020
 gtggacctgg gcatctacct gaatcagacc cctctggaag ccgctgttg gacgagacct 1080
 tggattctgc actgtggccc ttgctggctac tctgatctgg ccgctctgga agaagagggc 1140

ctgttcggct gcctgtttga gtgcggcaca aagcaagagt gcgagcagat cgccttccgg 1200
 ctgttaccac acagagagat cctgagccat ctgcagggcg actgcacaag cccaggcaga 1260
 aatcccagcc agttcaagag caac 1284

<210> 26
 <211> 1452
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 26

atgggcgtgc ccagaacacc cagcagaacc gtgctgttcg agagagagag gaccggcctg 60
 acctacagag tgccttctct gctgcctgtg cctcctggac ctacactgct ggccctcgtg 120
 gaacagagac tgagccccga tgattctcac gccacagac tgggtctgag aagaggaaca 180

ctggctggcg gctctgttag atggggagca ctgcatgtgc tgggcacagc tgctcttgcc 240
 gagcacagat ccatgaatcc ctgtcctgtg cagcagcccg gaaccggcac agtgtttctg 300
 ttctttatcg ccgtgctggg ccacacacct gaggccgttc aaattgccac cggcagaaat 360
 gccgccagac tgtgttgtgt ggcctccaga gatgccggcc tgtcttgggg atctgccaga 420
 gatctgaccg aggaagccat tggcggagcc gttcaggatt gggccacatt tgctgttggg 480
 cctggacacg gcgtgcagct gccaaagtgt agactgctgg tgcctgccta cacatacaga 540
 gtggatcgga gagagtgtt cggaagatc tgccggacaa gccctcacag ctctgccttc 600

tactccgacg atcacggccg gacttggaga tgtggtggcc tgggtcctaa tetgagaagc 660
 ggccaatgtc aactggccgc cgttgatggt ggacaggctg gcagcttctt gtactgcaac 720
 gccagatctc ctctgggctc tagagtgcag gccctgtcta ccgatgaggg caccagtttt 780
 ctgcccgccg aaagagtgc ctctctgcct gaaacagcct ggggctgtca gggctctatc 840
 gtgggatttc ctgctcctgc tccaacaga ccccgggacg attcttggag tgtcggccct 900
 ggatctccac tgcagcctcc attgcttggg ccaggcgttc acgagccacc tgaagaggct 960
 gccgttgatc ctagaggcgg acaagttcct ggcggccctt ttagcagact gcagccaaga 1020

ggcgacggcc ctagacaacc tggaccaaga cctggcgtca gcggagatgt tggctcttgg 1080
 aactggccc tgcctatgcc ttttgccgct cctcctcagt ctctacctg gctgctgtac 1140
 tctcacctg ttggcagacg ggccagactg cacatgggca tcagactgtc tcagagccct 1200
 ctggacccca gaagctggac agagccttgg gtcattctatg agggccctag cggctacagc 1260
 gatctggcct ctattggccc agctcctgaa ggcggactgg tgttcgcttg tctgtatgag 1320
 agcggcgcca gaaccagcta cgacgagatc agcttctgca ccttcagcct gcgcgaggtg 1380
 ctggaaaatg tgcccgcctc tctaagcct cctaactgg gcgataagcc tagaggctgt 1440

tgctggccat ct 1452

<210> 27

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

Pro Arg Ile Leu Gly Phe Trp Gly Gly Cys Arg Val Trp Val Phe Ala

20 25 30

Ala Ile Phe Leu Leu Leu Ser Leu Ala Ala Ser Trp Ser Lys Ala

35 40 45

<210> 28

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

N-terminal signal peptide sequence

<400> 28

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

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

C-terminal lysosomal signal motif sequence

<400> 29

Tyr Gly Thr Leu

1

<

210> 30

<211> 382

<212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 30

Met Thr Val Glu Lys Ser Val Val Phe Lys Ala Glu Gly Glu His Phe

1 5 10 15

Thr Asp Gln Lys Gly Asn Thr Ile Val Gly Ser Gly Ser Gly Gly Thr

 20 25 30

Thr Lys Tyr Phe Arg Ile Pro Ala Met Cys Thr Thr Ser Lys Gly Thr

 35 40 45

Ile Val Val Phe Ala Asp Ala Arg His Asn Thr Ala Ser Asp Gln Ser

 50 55 60

Phe Ile Asp Thr Ala Ala Ala Arg Ser Thr Asp Gly Gly Lys Thr Trp

65 70 75 80

Asn Lys Lys Ile Ala Ile Tyr Asn Asp Arg Val Asn Ser Lys Leu Ser

 85 90 95

Arg Val Met Asp Pro Thr Cys Ile Val Ala Asn Ile Gln Gly Arg Glu

 100 105 110

Thr Ile Leu Val Met Val Gly Lys Trp Asn Asn Asn Asp Lys Thr Trp

 115 120 125

Gly Ala Tyr Arg Asp Lys Ala Pro Asp Thr Asp Trp Asp Leu Val Leu

 130 135 140

Tyr Lys Ser Thr Asp Asp Gly Val Thr Phe Ser Lys Val Glu Thr Asn

145 150 155 160

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

165 170 175
 Gly Val Gly Ser Gly Leu Gln Leu Asn Asp Gly Lys Leu Val Phe Pro

180 185 190
 Val Gln Met Val Arg Thr Lys Asn Ile Thr Thr Val Leu Asn Thr Ser

195 200 205
 Phe Ile Tyr Ser Thr Asp Gly Ile Thr Trp Ser Leu Pro Ser Gly Tyr

210 215 220
 Cys Glu Gly Phe Gly Ser Glu Asn Asn Ile Ile Glu Phe Asn Ala Ser

225 230 235 240
 Leu Val Asn Asn Ile Arg Asn Ser Gly Leu Arg Arg Ser Phe Glu Thr

245 250 255
 Lys Asp Phe Gly Lys Thr Trp Thr Glu Phe Pro Pro Met Asp Lys Lys

260 265 270
 Val Asp Asn Arg Asn His Gly Val Gln Gly Ser Thr Ile Thr Ile Pro

275 280 285
 Ser Gly Asn Lys Leu Val Ala Ala His Ser Ser Ala Gln Asn Lys Asn

290 295 300
 Asn Asp Tyr Thr Arg Ser Asp Ile Ser Leu Tyr Ala His Asn Leu Tyr

305 310 315 320
 Ser Gly Glu Val Lys Leu Ile Asp Asp Phe Tyr Pro Lys Val Gly Asn

325 330 335
 Ala Ser Gly Ala Gly Tyr Ser Cys Leu Ser Tyr Arg Lys Asn Val Asp

340 345 350
 Lys Glu Thr Leu Tyr Val Val Tyr Glu Ala Asn Gly Ser Ile Glu Phe

355 360 365
 Gln Asp Leu Ser Arg His Leu Pro Val Ile Lys Ser Tyr Asn

370 375 380

<210> 31

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 31

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225

230

<210> 32

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Pro Gly Lys
 225

<210> 33

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

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

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

<210> 34

<211> 1383

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

atgagacctg cggacctgcc cccgcgcccc atggaagaat ccccggcgtc cagctctgcc 60
 ccgacagaga cggaggagcc ggggtccagt gcagaggtca tggaagaagt gacaacatgc 120

 tccttcaaca gccctctgtt ccggcaggaa gatgacagag ggattaccta ccggatccca 180
 gccctgctct acatacccc caccacacc ttcttgccct ttgcagagaa gcgttctacg 240
 aggagagatg aggatgctct ccacctggtg ctgaggcgag ggttgaggat tgggcagttg 300
 gtacagtggg ggcccctgaa gccactgatg gaagccacac taccggggca tcggaccatg 360
 aaccctgtc ctgtatggga gcagaagagt ggttgtgtgt tcctgttctt catctgtgtg 420
 cggggccatg tcacagagcg tcaacagatt gtgtcaggca ggaatgctgc cgcctttgc 480
 ttcatctaca gtcaggatgc tggatgttca tggagtgagg tgagggactt gactgaggag 540

 gtcattggct cagagctgaa gcaactggcc acatttctgt tgggccagg tcatggcatc 600
 cagctgcagt caggagact ggtcatccct gcgtatacct actacatccc ttcttggttc 660
 ttttgcttcc agctaccatg taaaaccagg cctcattctc tgatgatcta cagtgatgac 720
 ctagggttca catggacca tggtagactc attaggecca tggttacagt agaattgtgaa 780
 gtggcagagg tgactgggag ggctggccac cctgtgctat attgcagtgc ccggacacca 840
 aacaggtgcc gggcagagcc gctcagcact gaccatggtg aaggctttca gagactggcc 900

ctgagtcgac agctctgtga gccccacat ggttgccaag ggagtgtggt aagtttccgg 960

cccttgaga tccacatag gtgccaggac tctagcagca aagatgcacc caccattcag 1020

cagagetctc caggcagttc actgaggctg gaggaggaag ctggaacacc gtcagaatca 1080

tggctcttgt actcacacc aaccagtagg aacagaggg ttgacctagg tatctatctc 1140

aaccagacc ctttgaggc tgctgctgg tccgcccct ggatcttgca ctgtgggccc 1200

tgtggctact ctgatctggc tgctctggag gaggaggct tgtttgggtg tttgtttgaa 1260

tgtgggacca agcaagagtg tgagcagatt gccttccgc tgtttacaca ccgggagatc 1320

ctgagtcacc tgcaggggga ctgcaccagc cctggttagga acccaagcca attcaaaagc 1380

aat 1383

<210> 35

<211> 1488

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

atgatgagct ctgcagcctt cccaaggtgg ctgagcatgg gggtcctcg tacccttca 60

cggacagtgc tcttcgagcg ggagaggacg ggcctgacct accgcgtgcc ctgctgctc 120

cccgtgcccc cgggcccac cctgctggcc tttgtggagc agcggctcag cctgacgac 180

tcccacgcc accgcctggt gctgaggagg ggcacgctgg ccgggggctc cgtgcggtgg 240

ggtgccctgc acgtgctggg gacagcagcc ctggcggagc accggtccat gaaccctgc 300

cctgtgcacg atgctggcac gggcacccgc ttctcttct tcatcgcggt gctgggccac 360

acgcctgagg ccgtgcagat cgccacggga agaacgccg cgcgcctctg ctgtgtggcc 420

agccgtgacg cggcctctc gtggggcagc gcccgggacc tcaccgagga ggccatcggt 480

ggtgccctgc aggactgggc cacattcgct gtgggtcccg gccacggtgt gcagctgccc 540

tcaggccgcc tctgtgtacc cgcctacacc taccgcgtgg accgccgaga gtgttttgge 600

aagatctgcc ggaccagccc tcactccttc gccttctaca gcgatgacca cggccgcacc 660

tggcgtgtg gaggcctcgt gccaacctg cgctcaggcg agtgccagct ggcagcgggtg 720

gacggtgggc aggccggcag ettctcttac tgcaatgccc ggagcccact gggcagccgt 780

gtgcaggcgc tcagcactga cgagggcacc tccttctgc ccgagagcg cgtggcttcc 840

ctgcccgaga ctgctgggg ctgccagggc agcatcgtgg gcttcccagc ccccgcctc 900

aacaggccac gggatgacag ttggctcagtg ggccccggga gteccctcca gectcactc 960

ctcggctcctg gatlccagca acccccagag gaggctgctg tagaccccg tggaggccag 1020

gtgcctggtg ggccttcag ccgtctgcag cctcgggggg atggccccag gcagcctggc 1080
 cccaggcctg gggtcagtgg ggatgtgggg tcttggacc tggcactccc catgcccttt 1140

gctgccccgc ccagagccc cacgtggtg ctgtactccc acccagtggg ggcagggct 1200
 cggctacaca tgggtatccg cctgagccag tccccgtgg acccgcgcag ctggacagag 1260
 ccctgggtga tctacaggg cccagcggc tactccgacc tggcgtccat cgggccggcc 1320
 cctgaggggg gcctggtttt tgcctgcctg tacgagagcg gggccaggac ctctatgat 1380
 gagatttctt ttgtacatt ctccctgcgt gaggtcctgg agaactgcc cgccagcccc 1440
 aaaccgccc accttgggga caagcctcgg gggtgctgct ggcctcc 1488

<210> 36

<211> 781

<212> PRT

<213> *Vibrio cholerae*

<400> 36

Met Arg Phe Lys Asn Val Lys Lys Thr Ala Leu Met Leu Ala Met Phe
 1 5 10 15

Gly Met Ala Thr Ser Ser Asn Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Asn Ala Thr
 20 25 30

Gly Asp Thr Glu Phe Asp Ser Pro Ala Lys Gln Gly Trp Met Gln Asp
 35 40 45

Asn Thr Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Thr Asn Ala Asp Gly Met Pro
 50 55 60

Ala Trp Leu Val Gln Gly Ile Gly Gly Arg Ala Gln Trp Thr Tyr Ser
 65 70 75 80

Leu Ser Thr Asn Gln His Ala Gln Ala Ser Ser Phe Gly Trp Arg Met
 85 90 95

Thr Thr Glu Met Lys Val Leu Ser Gly Gly Met Ile Thr Asn Tyr Tyr
 100 105 110

Ala Asn Gly Thr Gln Arg Val Leu Pro Ile Ile Ser Leu Asp Ser Ser
 115 120 125

Gly Asn Leu Val Val Glu Phe Glu Gly Gln Thr Gly Arg Thr Val Leu
 130 135 140

Ala Thr Gly Thr Ala Ala Thr Glu Tyr His Lys Phe Glu Leu Val Phe
 145 150 155 160

Leu Pro Gly Ser Asn Pro Ser Ala Ser Phe Tyr Phe Asp Gly Lys Leu
 165 170 175

Ile Arg Asp Asn Ile Gln Pro Thr Ala Ser Lys Gln Asn Met Ile Val
 180 185 190

Trp Gly Asn Gly Ser Ser Asn Thr Asp Gly Val Ala Ala Tyr Arg Asp
 195 200 205

Ile Lys Phe Glu Ile Gln Gly Asp Val Ile Phe Arg Gly Pro Asp Arg
 210 215 220

Ile Pro Ser Ile Val Ala Ser Ser Val Thr Pro Gly Val Val Thr Ala
 225 230 235 240

Phe Ala Glu Lys Arg Val Gly Gly Gly Asp Pro Gly Ala Leu Ser Asn
 245 250 255

Thr Asn Asp Ile Ile Thr Arg Thr Ser Arg Asp Gly Gly Ile Thr Trp
 260 265 270

Asp Thr Glu Leu Asn Leu Thr Glu Gln Ile Asn Val Ser Asp Glu Phe
 275 280 285

Asp Phe Ser Asp Pro Arg Pro Ile Tyr Asp Pro Ser Ser Asn Thr Val
 290 295 300

Leu Val Ser Tyr Ala Arg Trp Pro Thr Asp Ala Ala Gln Asn Gly Asp
 305 310 315 320

Arg Ile Lys Pro Trp Met Pro Asn Gly Ile Phe Tyr Ser Val Tyr Asp
 325 330 335

Val Ala Ser Gly Asn Trp Gln Ala Pro Ile Asp Val Thr Asp Gln Val
 340 345 350

Lys Glu Arg Ser Phe Gln Ile Ala Gly Trp Gly Gly Ser Glu Leu Tyr
 355 360 365

Arg Arg Asn Thr Ser Leu Asn Ser Gln Gln Asp Trp Gln Ser Asn Ala
 370 375 380

Lys Ile Arg Ile Val Asp Gly Ala Ala Asn Gln Ile Gln Val Ala Asp

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Leu Leu Lys Gln Lys Leu Thr Leu Ser Gln Asn
 770 775 780

<210> 37

<211> 2424

<212> DNA

<213> *Vibrio cholerae*

<400> 37

ttgtcaatca agatgacttc acaacgaaga agagcatcga ttcacaagga aacagattct 60
 aatataaagg gagtagatat gcgtttcaaa aacgtaaaga aaaccgcttt aatgcttgca 120
 atgttcggta tggcgacaag ctcaaacgcc gcactttttg actataacgc aacgggtgac 180
 actgagtttg acagtccagc caaacagga tggatgcaag acaacacgaa taatggcagc 240
 ggcgttttaa ccaatgcaga tggaatgccc gcttggttgg tgcaaggtat tggagggaga 300
 gctcaatgga catattctct ctctactaat caacatgccc aagcatcaag tttcggttgg 360
 cgaatgacga cagaaatgaa agtgcctcagt ggtggaatga tcacaaacta ctacgccaac 420
 ggcaactcagc gtgtcttacc catcatttca ttagatagca gtggttaactt agttgttgag 480
 tttgaagggc aaactggacg caccgttttg gcaaccggca cagcagcaac ggaatatcat 540

aaatttgaat tggatttccct tcctggaagt aacctatccg ctagctttta cttcgaatggc 600
 aaactcattc gtgacaacat ccagccgact gcatcaaac aaaatatgat cgtatggggg 660
 aatggctcat caaatacggg tgggtgcgcc gcttatcgtg atattaagtt tgaattcaa 720

 ggcgacgtca tcctcagagg cccagaccgt ataccgtcca ttgtagcaag tagcgtaca 780
 ccaggggtgg taaccgcatt tgcagagaaa cgtgtggggg gaggagatcc cgggtcctcg 840
 agtaatacca atgacataat cactcgtacc tcacgagatg gcggtataac ttgggatacc 900
 gagctcaacc tcaactgagca aatcaatgtc agtgatgagt ttgatttctc cgatcctcgg 960
 cctatctatg atccttcctc caatacgggt cttgtctctt atgctcgtg gccgaccgat 1020
 gccgctcaaa acggagatcg aataaaacca tggatgcca acggtatctt ttacagcgtc 1080
 tatgatgttg catcaggga ctggcaagcg cctatcgtg ttaccgatca ggtgaaagaa 1140

 cgcagtttcc aaatcgtcgg ttgggggtgt tcagagctgt atcgccgaaa taccagccta 1200
 aatagccagc aagactggca atcaaacgct aagatccgaa ttgttgatgg tgcagcgaac 1260
 cagatacaag ttgccgatgg tagccgaaaa tatgttgtca cactgagtat tgatgaatca 1320
 ggtggtctag tcgctaact aaacgggtgt agtgcctcga ttatcctgca atctgaacac 1380
 gcaaaggtag actctttcca tgactacgaa cttcaatatt cggcgttaaa ccacaccaca 1440
 acgttattcg tggatggca gcaaatcaca acttgggctg gcgaagtatc gcaggagaac 1500
 aacattcagt ttggtaatgc ggatgcccga attgacggca gactgcatgt gcaaaaaatt 1560

 gttctcacac agcaaggcca taacctcgtg gagtttgatg ctttctatct agcacagcaa 1620
 acccctgaag tagagaaaga ccttgaaaag cttggttgga caaaaattaa aacgggcaac 1680
 accatgagtt tgiatggaaa tgccagtgtc aaccaggac cgggtcatgg catcacctt 1740
 actcgacaac aaaatatcag tggcagccaa aacggccgct tgatctacc agcgattgtg 1800
 cttgatcgtt tcctcttgaa cgctcatgtc atttacagt atgatggcgg ttcaaactgg 1860
 caaacgggt caacactccc tatcccctt cgctggaaga gttcgagtat ctagaaact 1920
 ctgaaaccta gtgaagctga tatggttgaa ctccaaaacg gtgatctact cttactgca 1980

 gccttgatt ttaaccaa atcgtaaatgt gtgaactata gcccagcca gcaattttt 2040
 agtaaatgat gtggaatcac gtggagccta cttgaggcta acaacgctaa cgtctttagc 2100
 aatatcagta ctggtaccgt tgatcctctc attactcggg tcgagcaaag tgacgtagc 2160
 ctttcttac tccttactaa cccacaagga aacctgagg ggacaaatgg caggcaaat 2220
 ctagccttat ggttagctt cgatgaagg gtgacatgga aaggaccaat tcaactgtt 2280
 aatggatgat cggcatatc tgatatttat caattggatt cggaaaatgc gattgtcatt 2340

gttgaacgg ataattcaaa tatgcgaatt cttcgtatgc ctatcacatt gctaaaacag 2400

aagctgacct tatcgcaaaa ctaa 2424

<210> 38

<211> 409

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 38

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

1 5 10 15

Ala Gly Arg Arg Gly Gln Gly Leu Ala Ala Ile Phe Leu Leu Leu Val

20 25 30

Ser Ala Ala Glu Ser Glu Ala Arg Ala Glu Asp Asp Phe Ser Leu Val

35 40 45

Gln Pro Leu Val Thr Met Glu Gln Leu Leu Trp Val Ser Gly Lys Gln

50 55 60

Ile Gly Ser Val Asp Thr Phe Arg Ile Pro Leu Ile Thr Ala Thr Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Glu Gly Ala Lys Phe Ile Ala Met Arg Arg Ser Thr Asp Gln Gly

100 105 110

Ser Thr Trp Ser Ser Thr Ala Phe Ile Val Asp Asp Gly Glu Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

Val Phe Leu Ile Tyr Thr Leu Cys Ala His Lys Val Asn Cys Gln Val

145 150 155 160

Ala Ser Thr Met Leu Val Trp Ser Lys Asp Asp Gly Ile Ser Trp Ser

165 170 175

Pro Pro Arg Asn Leu Ser Val Asp Ile Gly Thr Glu Met Phe Ala Pro

180 185 190

Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gln Lys Gln Arg Glu Pro Gly Lys Gly Arg
 195 200 205

Leu Ile Val Cys Gly His Gly Thr Leu Glu Arg Asp Gly Val Phe Cys
 210 215 220

Leu Leu Ser Asp Asp His Gly Ala Ser Trp His Tyr Gly Thr Gly Val
 225 230 235 240

Ser Gly Ile Pro Phe Gly Gln Pro Lys His Asp His Asp Phe Asn Pro
 245 250 255

Asp Glu Cys Gln Pro Tyr Glu Leu Pro Asp Gly Ser Val Ile Ile Asn
 260 265 270

Ala Arg Asn Gln Asn Asn Tyr His Cys Arg Cys Arg Ile Val Leu Arg
 275 280 285

Ser Tyr Asp Ala Cys Asp Thr Leu Arg Pro Arg Asp Val Thr Phe Asp
 290 295 300

Pro Glu Leu Val Asp Pro Val Val Ala Ala Gly Ala Leu Ala Thr Ser
 305 310 315 320

Ser Gly Ile Val Phe Phe Ser Asn Pro Ala His Pro Glu Phe Arg Val
 325 330 335

Asn Leu Thr Leu Arg Trp Ser Phe Ser Asn Gly Thr Ser Trp Leu Lys
 340 345 350

Glu Arg Val Gln Val Trp Pro Gly Pro Ser Gly Tyr Ser Ser Leu Thr
 355 360 365

Ala Leu Glu Asn Ser Thr Asp Gly Lys Lys Gln Pro Pro Gln Leu Phe
 370 375 380

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

Val Lys Ile Ser Val Tyr Gly Thr Leu
 405

<210> 39

<211> 393

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 39

Met Thr Val Gln Pro Ser Pro Trp Phe Ser Asp Leu Arg Pro Met Ala
 1 5 10 15

Thr Cys Pro Val Leu Gln Lys Glu Thr Leu Phe Arg Thr Gly Val His
 20 25 30

Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Lys Lys Gln Lys Thr Leu
 35 40 45

Leu Ala Phe Ala Glu Lys Arg Ala Ser Lys Thr Asp Glu His Ala Glu
 50 55 60

Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Ser Tyr Asn Glu Ala Thr Asn Arg Val
 65 70 75 80

Lys Trp Gln Pro Glu Glu Val Val Thr Gln Ala Gln Leu Glu Gly His
 85 90 95

Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Lys Gln Thr Lys Thr Leu
 100 105 110

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

Leu His Thr Lys Val Asn Val Thr Arg Leu Cys Cys Val Ser Ser Thr
 130 135 140

Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Pro Ile Gln Asp Leu Thr Glu Thr Thr
 145 150 155 160

Ile Gly Ser Thr His Gln Glu Trp Ala Thr Phe Ala Val Gly Pro Gly
 165 170 175

His Cys Leu Gln Leu Arg Asn Pro Ala Gly Ser Leu Leu Val Pro Ala
 180 185 190

Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Ala Gln Lys Pro Thr Pro Phe Ala
 195 200 205

Phe Cys Phe Ile Ser Leu Asp His Gly His Thr Trp Lys Leu Gly Asn
 210 215 220

Phe Val Ala Glu Asn Ser Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val Gly Thr
 225 230 235 240

Gly Ala Gln Arg Met Val Tyr Leu Asn Ala Arg Ser Phe Leu Gly Ala
 245 250 255

Arg Val Gln Ala Gln Ser Pro Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln Asp Asn
 260 265 270

Arg Val Val Ser Lys Leu Val Glu Pro Pro His Gly Cys His Gly Ser
 275 280 285

Val Val Ala Phe His Asn Pro Ile Ser Lys Pro His Ala Leu Asp Thr
 290 295 300

Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr Asp Ser Arg Asn Arg Thr Asn Leu
 305 310 315 320

Gly Val Tyr Leu Asn Gln Met Pro Leu Asp Pro Thr Ala Trp Ser Glu
 325 330 335

Pro Thr Leu Leu Ala Met Gly Ile Cys Ala Tyr Ser Asp Leu Gln Asn
 340 345 350

Met Gly Gln Gly Pro Asp Gly Ser Pro Gln Phe Gly Cys Leu Tyr Glu
 355 360 365

Ser Gly Asn Tyr Glu Glu Ile Ile Phe Leu Ile Phe Thr Leu Lys Gln
 370 375 380

Ala Phe Pro Thr Val Phe Asp Ala Gln
 385 390

<210> 40

<211> 418

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 40

Met Glu Glu Val Pro Pro Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Phe Gln Gln
 1 5 10 15

Glu Glu Gln Ser Gly Val Thr Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu
 20 25 30

Pro Pro Thr His Thr Phe Leu Ala Phe Ala Glu Lys Arg Thr Ser Val
 35 40 45

Arg Asp Glu Asp Ala Ala Cys Leu Val Leu Arg Arg Gly Leu Met Lys

50

55

60

Gly Arg Ser Val Gln Trp Gly Pro Gln Arg Leu Leu Met Glu Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Pro Gly His Arg Thr Met Asn Pro Cys Pro Val Trp Glu Lys Asn
 85 90 95
 Thr Gly Arg Val Tyr Leu Phe Phe Ile Cys Val Arg Gly His Val Thr
 100 105 110
 Glu Arg Cys Gln Ile Val Trp Gly Lys Asn Ala Ala Arg Leu Cys Phe
 115 120 125

Leu Cys Ser Glu Asp Ala Gly Cys Ser Trp Gly Glu Val Lys Asp Leu
 130 135 140
 Thr Glu Glu Val Ile Gly Ser Glu Val Lys Arg Trp Ala Thr Phe Ala
 145 150 155 160
 Val Gly Pro Gly His Gly Ile Gln Leu His Ser Gly Arg Leu Ile Ile
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Tyr Val Ser Arg Trp Phe Leu Cys Phe Ala Cys
 180 185 190

Ser Val Lys Pro His Ser Leu Met Ile Tyr Ser Asp Asp Phe Gly Val
 195 200 205
 Thr Trp His His Gly Lys Phe Ile Glu Pro Gln Val Thr Gly Glu Cys
 210 215 220
 Gln Val Ala Glu Val Ala Gly Thr Ala Gly Asn Pro Val Leu Tyr Cys
 225 230 235 240
 Ser Ala Arg Thr Pro Ser Arg Phe Arg Ala Glu Ala Phe Ser Thr Asp
 245 250 255

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

Gln Lys Cys Pro Leu Leu Asp Ser Pro Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala
 305 310 315 320

Glu Thr Pro Ser Ala Thr Trp Leu Leu Tyr Ser His Pro Thr Ser Lys
 325 330 335

Arg Lys Arg Ile Asn Leu Gly Ile Tyr Tyr Asn Arg Asn Pro Leu Glu
 340 345 350

Val Asn Cys Trp Ser Arg Pro Trp Ile Leu Asn Arg Gly Pro Ser Gly
 355 360 365

Tyr Ser Asp Leu Ala Val Val Glu Glu Gln Asp Leu Val Ala Cys Leu
 370 375 380

Phe Glu Cys Gly Glu Lys Asn Glu Tyr Glu Arg Ile Asp Phe Cys Leu
 385 390 395 400

Phe Ser Asp His Glu Val Leu Ser Cys Glu Asp Cys Thr Ser Pro Ser
 405 410 415

Ser Asp

<210> 41

<211> 501

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Met Glu Thr Ala Gly Ala Pro Phe Cys Phe His Val Asp Ser Leu Val
 1 5 10 15

Pro Cys Ser Tyr Trp Lys Val Met Gly Pro Thr Arg Val Pro Arg Arg
 20 25 30

Thr Val Leu Phe Gln Arg Glu Arg Thr Gly Leu Thr Tyr Arg Val Pro
 35 40 45

Ala Leu Leu Cys Val Pro Pro Arg Pro Thr Leu Leu Ala Phe Ala Glu
 50 55 60

Gln Arg Leu Ser Pro Asp Asp Ser His Ala His Arg Leu Val Leu Arg
 65 70 75 80

Arg Gly Thr Leu Thr Arg Gly Ser Val Arg Trp Gly Thr Leu Ser Val
85 90 95
Leu Glu Thr Ala Val Leu Glu Glu His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro
100 105 110
Val Leu Asp Glu His Ser Gly Thr Ile Phe Leu Phe Phe Ile Ala Val
115 120 125
Leu Gly His Thr Pro Glu Ala Val Gln Ile Ala Thr Gly Lys Asn Ala
130 135 140
Ala Arg Leu Cys Cys Val Thr Ser Cys Asp Ala Gly Leu Thr Trp Gly
145 150 155 160
Ser Val Arg Asp Leu Thr Glu Glu Ala Ile Gly Ala Ala Leu Gln Asp
165 170 175
Trp Ala Thr Phe Ala Val Gly Pro Gly His Gly Val Gln Leu Arg Ser
180 185 190
Gly Arg Leu Leu Val Pro Ala Tyr Thr Tyr His Val Asp Arg Arg Glu
195 200 205
Cys Phe Gly Lys Ile Cys Trp Thr Ser Pro His Ser Leu Ala Phe Tyr
210 215 220
Ser Asp Asp His Gly Ile Ser Trp His Cys Gly Gly Leu Val Pro Asn
225 230 235 240
Leu Arg Ser Gly Glu Cys Gln Leu Ala Ala Val Asp Gly Asp Phe Leu
245 250 255
Tyr Cys Asn Ala Arg Ser Pro Leu Gly Asn Arg Val Gln Ala Leu Ser
260 265 270
Ala Asp Glu Gly Thr Ser Phe Leu Pro Gly Glu Leu Val Pro Thr Leu
275 280 285
Ala Glu Thr Ala Arg Gly Cys Gln Gly Ser Ile Val Gly Phe Leu Ala
290 295 300
Pro Pro Ser Ile Glu Pro Gln Asp Asp Arg Trp Thr Gly Ser Pro Arg
305 310 315 320
Asn Thr Pro His Ser Pro Cys Phe Asn Leu Arg Val Gln Glu Ser Ser

325 330 335
 Gly Glu Gly Ala Arg Gly Leu Leu Glu Arg Trp Met Pro Arg Leu Pro

340 345 350
 Leu Cys Tyr Pro Gln Ser Arg Ser Pro Glu Asn His Gly Leu Glu Pro

355 360 365
 Gly Ser Asp Gly Asp Lys Thr Ser Trp Thr Pro Glu Cys Pro Met Ser

370 375 380
 Ser Asp Ser Met Leu Gln Ser Pro Thr Trp Leu Leu Tyr Ser His Pro

385 390 395 400
 Ala Gly Arg Arg Ala Arg Leu His Met Gly Ile Tyr Leu Ser Arg Ser

405 410 415
 Pro Leu Asp Pro His Ser Trp Thr Glu Pro Trp Val Ile Tyr Glu Gly

420 425 430
 Pro Ser Gly Tyr Ser Asp Leu Ala Phe Leu Gly Pro Met Pro Gly Ala

435 440 445
 Ser Leu Val Phe Ala Cys Leu Phe Glu Ser Gly Thr Arg Thr Ser Tyr

450 455 460
 Glu Asp Ile Ser Phe Cys Leu Phe Ser Leu Ala Asp Val Leu Glu Asn

465 470 475 480
 Val Pro Thr Gly Leu Glu Met Leu Ser Leu Arg Asp Lys Ala Gln Gly

485 490 495
 His Cys Trp Pro Ser

500

<210> 42

<211> 3850

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 42

gggtcacatg ctgatggact aattggagtc gcggcagcgc gggctgcggc cccaagggg 60

aggggtcgga gtagctgcg cgcttttaaa gggccgaggt cagctgacgg cttgccaccg 120

gtgaccagtt cctggacagg gatgccggg agctatggtg ggggcagacc cgaccagacc 180

ccggggaccg ctgagctatt gggcgggccc tcggggtcag gggctcgcag cgatcttctt 240
 gctcctgggt tccgcgccgg aatccgaggc cagggcagag gatgacttca gcctgggtgca 300
 gccgctgggt accatggagc agctgctgtg ggtgagcggg aagcagatcg gctctgtaga 360
 cactttccgc atcccgtca tcacagccac cctcggggc acgctcctgg ccttcgctga 420
 ggccaggaaa aaatctgcat ccgatgaggg ggccaagttc atcgccatga ggaggtccac 480
 ggaccaggggt agcacgtggt cctctacagc cttcatcgta gacgatgggg aggccctccga 540
 tggcctgaac ctgggcgctg tgggtaacga tglagacaca gggatagtgt tccttatcta 600

 tacctctgt gctcacaagg tcaactgcca ggtggcctct accatgttgg ttggagtaa 660
 ggacgacggc atttcttga gccaccccc gaatctctct gtggatattg gcacagagat 720
 gtttgccct ggacctggct caggcattca gaaacagcgg gagcctggga agggccggct 780
 cattgtgtgt ggacacggga cgctggagcg agatggggtc ttctgtctcc tcagtatga 840
 ccacggtgcc tctggcact acggcactgg agtgagcggc attcctttg gccagccaa 900
 acacgatcac gatttcaacc ccgacgagtg ccagccctac gagcttcag atggctcgg 960
 catcatcaac gcccgaacc agaataacta ccattgccgc tgcaggatcg tctcgcgag 1020

 ctatgacgcc tlgacaccc tcaggcccc ggatgtgacc ttcgaccctg agctcgtgga 1080
 ccctgtggtg gctgcaggag cactagccac cagctccggc attgtcttct tctccaatcc 1140
 agcccacct gagttccgag tgaacctgac cctgcctgg agtttcagca atggtacatc 1200
 ctggcagaag gagagggctc aggtgtggcc gggaccacgc ggctactcgt cctgacagc 1260
 cctggaaaac agcacggatg gaaagaagca gccccgcag ctgttcgttc tgtacagaa 1320
 aggcctgaac cggtacaccg agagcatctc catggtcaaa atcagcgtct acggcacgct 1380
 ctgagcccc tgcccaaagg acaccaagtc ctggctcgtg acttcacagc tctctggacc 1440

 atctgcagag ggtgcctgaa acacagctct tctctgaac tctgacctt tgcaacttct 1500
 catcaacagg gaagtctctt cgttatgact taacaccag cttcctctcg ggcaggaag 1560
 tcctcctgc accaagagca cttttttcca gtatgctggg gatggccct gtccattctc 1620
 ttccaggaca acggagctgt gcctttctgg gacaggatgg gggaggggct cccctggag 1680
 agatgaacag atacgaactc agggactga gaaggcccgg tgccttaggg taaaaggca 1740
 ggtactagat gtgattgctg aaagtccca gggcagagtg tcctttcaga gcaaggataa 1800
 gcacacctac gtgtgcacct ttgattattt atgaatcga atattttaa cttaaaattt 1860

 ttgatgcaga aaaagcgttt gtggagtctg tggttctgtc tgctcacgc ttccaattg 1920
 cctcctggag agacaggaag gcagctggaa gaggagccga tgtacttact gggaagcaga 1980
 aaccctaga ttcatcctg gctgctgctg ttgcaagtg tcaaagatgg gggggcgtgt 2040

ttatatTTTA tatttctaag atggggTggc ataggaaata gggaacagat gtgtaaaacc 2100
 agatgggaag gacagtctgt gagaaggag caagcagttg ctgcaggtgt gggagagcaa 2160
 agcccttctc cacgtggaag gagcccagat ggacgctaag catgttgggc acctgtaacc 2220
 ccgactcgc tggactgacg gtgtagctca gtggtggagc tagtacttgg aacgcctaag 2280

 actctgggtt cagtcttgg ggggggggt atgtgtttat tgagaggaag gtgtacgtac 2340
 tntaggtcag aggacagctt actggagttg tctctctcct tcacgctgtg agtcctgtgg 2400
 aatgacctca ggtgtcagag ttgggggcag gtgcccttgc cagctgagcc atcttgctgt 2460
 ctctgcttta atttaaaaa aaaaaaaaa aagaatatta aggtctgagg gattcgggct 2520
 gcgttcattt caattagagg gtcatatttc ttttgacatt tcttctctaa gaaatgttaa 2580
 gatcatttgt tctgtgtgat agaggtatag ctccattgta tgtcagcagt gagggatcct 2640
 gtgcatttta tccagagttt gtacgggtgt ctaggggctg ctagtgcagc ccagtgctaa 2700

 acacttcagc atgcacaagg cctcaatcag tgcattgatg tgcacacaca cacagacaca 2760
 cacgtacaca ctgacacagg tacacaaata cacactggcc cacatgtaca catcgactca 2820
 caggtacaca gaccacttt gacacacata tacacagaca caaacgact ggacacacaca 2880
 tatacacagg cacacatgga tagatggaca cacgtgtaca catacacaca cacacagaaa 2940
 taaaaatgtt caggTTTTCT aaaaaaaaa aaattagaga cgtgttgact tcatttttag 3000
 caaaaatcct gtcatgtatc ttaaagtgga ttgaaccac tatgtagccc aggctggcct 3060
 ccaaattggc atccttctgc ctcagtctcc cgagggctag gataacagga gtatgccatc 3120

 acacctggct aatagaaatt ttcaaaattg tttgtttgaa ggtgactctt actatattgc 3180
 ctaactgatc tccagttcgt gaaatcctcc tgctcagaa ccaggactgt caatataacc 3240
 caccaagaca ggccaacatt cacaattgat tgttagttg ttgctgaat caaggtctta 3300
 tactgtagcc caggctagcc cggaatacac gatatctcca gtgcttcaga tectcagttc 3360
 taactaagca tggccacatc catgtttaac tgcaaatTTG atgttaccat ggtttggttt 3420
 ggtttggttt ggtttggttt ggtttggttt ggTTTTTGG ccattTTTTT tttctcatgc 3480
 tgaggccttg tgetctcaag ttggggagac agcatggagg gtagctgcaa ctgtaacccc 3540

 agttccaggg gacctgacac cctctggcct ccacaagtat taggcacatc tgtggtgcac 3600
 agacatacaa tcaggcaaaa tattcataca cataaaataa aataatttaa aacaaaagca 3660
 aaaatcagga cctaagaaaa aaatctattc ctgattcttt tatgttttgt ttgtatttta 3720
 tcaagacagg gttgtttctc tgtatagccc tgctgtctt ggaattcact ctgtagacca 3780
 ggctggccte aaactcagaa atcctcctgc ctttgccttc caagtgtgg aattaaaggc 3840
 atgcgccacc 3850

<210> 43

<211> 1722

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 43

```

gacatgacce aaacggcccc tggctgcaag gtaatatcgg aagttgacta agaatggacg      60
ccccaccact gactgaccgg ccccctgagf ctgagattgg acttgtctct ggatacagtc      120
atactttgag gtactacaag ttagaaactg ttaggttact cagttcagtc catgacagtc      180
caaccttctc catggttttc cgatctcagg cccatggcga cctgcctgt cctgcagaag      240
gagacactgt tccgcacagg cgtccatgct tacagaatcc ctgctctgct ctacctgaag      300
aagcagaaga cctgctggc ctttgcggaa aagcgagcca gcaagacgga tgagcacgca      360
gagttgattg tctgagaag aggaagctac aacgaagcca ccaaccgtgt caagtggcag      420

cctgaggaag tggtgacca agcccagctg gaaggccacc gtcctatgaa tccatgtccc      480
ttgtatgaca agcaaaaaa gacctcttc cttttctca tcgctgtccc tggcgctgta      540
tcagaacatc atcagctcca cactaagggt aatgtcacac ggctgtgctg tgtcagcagc      600
actgaccatg ggaggacctg gagccccatc caggacctca cagagaccac cattggcagc      660
actcatcagg aatgggccac atttgctgtg ggtcctgggc attgtctgca gctgcggaac      720
ccagctggga gcctgctggt acctgcttat gcctaccgga aactgcacc tgctcagaag      780
cctaccccc ttccttctg cttcatcagc cttgaccatg ggacacatg gaaactaggc      840

aactttgtgg ctgaaaactc actggagtgc cagggtggctg aggttggcac tggagctcag      900
aggatggtat atctcaatgc taggagcttc ctgggagcca gggctcaggc acaaagtctt      960
aatgatggtc tggatttcca ggacaaccgg gtagtgagta agctttaga gccccccac      1020
gggtgtcatg gaagtgtggt tgccttcac aacccatct ctaagccaca tgccttagac      1080
acatggcttc ttatacaca ccctacagac tccaggaata gaaccaacct ggggtgtgtac      1140
ctaaaccaga tgccactaga tcccacagcc tggtcagagc ccaccctgct ggccatgggc      1200
atctgtgcct actcagactt acagaacatg gggcaaggcc ctgatggctc cccacagttt      1260

gggtgtctgt atgaatcagg taactatgaa gagatcattt tctcatatt caccctgaag      1320
caagctttcc cactgtatt tgatgccag tgatctcagt gcacgtggcc caaagggtt      1380
ccttgtgctt caaacaccc atctctctt gcttcagca tctctggac tcttgagtc      1440
agctcttggg taacttctc aggaggatgc agagaatttg gtctcttgac tctctgcagg      1500
ccttattggt tcagcctctg gttctcttt cagcccagaa atcaaaggag cctggctttc      1560

```

ctcagcctgt tggcagggca ggtggggaca gtatatatag aggctgcat tctgcatgtc 1620
 ggttgtcact atgctagtgtt aacctgcctg tttcccatg cctagtgttt gaatgagtat 1680

taataaaata tccaaccag cccatttctt cctggaaaa aa 1722

<210> 44
 <211> 3340
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 44

actgcgcggt gaaggggctt ggcctggccg gggaggttga caccagacg ctgctctcag 60
 tcctctggcg cctgctcccc agcgcattcc tctgtctctt gggatatttg tctcattact 120
 gccagtctt gcgcagcgtt cactgggttc gtttcagcgt ctgtggttcc tgtcgtctgt 180
 atccagtctc catcgcccca gctcagcttc aggcttctt ccgagactcc acgggagagc 240
 ccagagagcc tccggagccg aagccatgga ggaagtcca ccctactccc tcagcagcac 300

cctgttccag caggaagaac agagtggggt gacctaccgg atccagccc tgctgtacct 360
 tcctcccacc cacacctcc tggcctttgc agagaagcgg acctcagtca gagatgagga 420
 tgctgcctgc ctggtgctca gacgagggct gatgaagggg cgctctgtac agtggggccc 480
 ccaacggcta ctgatggagg ccaattacc tgggcatcgc accatgaacc cctgcccctgt 540
 gtgggagaaa aactactgcc gtgtgtacct gttttcacc tgtgtgcggg gccatgttac 600
 tgagaggtgc cagattgtgt ggggcaaaaa tgcgcccctt ctctgcttcc tttgcagtga 660
 agatgccggc tgctcttggg gtgaagtgaa agacttgacc gaggaggtca ttggctcaga 720

ggtgaagcgc tgggccacat ttgctgtggg cccaggtcat ggcatccagc tacactcggg 780
 aaggtgate atccccgctt atgctacta tgtctcacgt tggtttctct getttgcgtg 840
 ttcagtcaag cccattccc tgatgatcta cagtgatgac tttggagtca catggcacca 900
 tggcaagttc attgagcccc aggtgacagg ggagtgcca gtgccgaag tggctgggac 960
 ggctggtaac cctgtgctca ctgcagtgcc cgaacaccaa gccgatttcg agcagaggtc 1020
 tttagtactg atagtggagg ctgctttcag aagccaacc tgaaccaca actccatgag 1080
 cctcgaaccg gctgccaagg tagttagtg agcttccggc ctttgaagat gccaaatacc 1140

tatcaagact caattggcaa aggtgctccc gctactcaga agtgcctctt gctggacagt 1200
 cctctggagg tggagaaagg agctgaaaca ccatcagcaa catggctctt gtactcacat 1260
 ccaactagca agaggaagag gattaacctt ggcacttact acaaccggaa ccccttggag 1320
 gtgaactgct ggtcccgcc gtggatcttg aaccgtgggc ccagtggcta ctctgatctg 1380

gctgttggg aagaacagga cttggtggcg tgtttgttg agtgtgggga gaagaatgag 1440
tatgagcggg ttgacttctg tctgttttca gaccatgagg tcctgagctg tgaagactgt 1500
accagcccta gtagcgacta aagccaaatc aagacggatg agtgaggccc agcttcccac 1560

agaaaggaat ggcagctaca gccagggtaa cagaggcttc tgatgtctag agaaaactct 1620
aaaaactaat aatctgctcc ttgaatTTTT tcacttttcc cttcaatgag catggtgaaa 1680
attgtgcat atcttacata acgaggctct tgaactggga gtttgaatct cttctcttcc 1740
cattaaagg agaggccatg tgctcgcttc gcgttcgaca aagcctggat tctgatcttg 1800
agtggaagcc acaggcttgt cttttccaat ggttcaactgc tcacctgagt attaggtgat 1860
gtgtaggtgc ctggccaga agaaagatct gtgttgtgtg atttttttaa atttatttat 1920
ttactatatg taagtacact gcagctgtct tcagacacac cagaagaggg cgtcagatct 1980

cattagagat ggttgtgagc caccatgtgg ttgctgggat ttgaactcag gaccttcaga 2040
agagcagtca gtgctcttaa ctactgagcc atctctcaag ccccattg ctgtatTTTT 2100
aataagaaaa atgcccttat cttccaata atgctggag ctgtacaaat tctctgtctt 2160
agaagacttg agaaagcaga actgtaaggt cagatgettt ctcagcctt gatgctgtgt 2220
tccaccttcc ctctctatc cagaaaacag ttactagggg gaaaatgaga aacctatgcc 2280
agctgccctt gatgatggtt gataacggtg ctatttctt ttgatgtcat tacctctgtt 2340
agagatgaat cagagtccga ggtccttagc tgcattccacc catttccagg gggacattct 2400

aacactgctg aacagtcagc taaaatgaga gctgtgtgtc ctagcctgat tccaggttag 2460
tcatgatgct tctggagct gggcttttat ctaateccag gagccatctg ggggaggctc 2520
agagctagca ggigatcttc ctgagatggt ttaccctga cagggaacc atgagccctt 2580
ccaagcaagg ccaaaggaca acattatagg aaagatttct agtattaata tgccttttct 2640
ctgtgtgtgt actgtcttgt agtgatgcta tatagacaaa tagatgattt cttatTTTT 2700
gtttgtttgt ttgtTTTTT gtttttctgt agccctagct gtcctggaac tcactttgta 2760
aaccaggctg gcctcgatct cagaaatccg cctgcctctg cctcccaggt gctgggatta 2820

aaggtgtgca ccaccacacc ttaatgatga tcctataagt attcctaaaa ttatactagt 2880
aattattaac tcctttataa taggactgct attaaagccc tcgctgatat gaaaactaca 2940
gtgagaactc tgccagtctt cacatgtcat aattacttct gagatagaaa gcaggcattt 3000
acaacttaga acacatttct tagagctgia aaacaattaa ctagaggca taaaagggaa 3060
tgaaagattt attgtaggtg ctaggacaga acataaaata ttgactgggc ttatctatat 3120
gaaacttcat tgtaacttt tacacaagaa ttatggtttt taactttcag tgaacctgcg 3180

gagctagtga cagaagagaa atgtctagtt agataactac tcttaatgga aattcacata 3240

aacatctggt gccatcttct ttttgaattt atgtttaaac ttgtgaatgt ttgaattaga 3300

cactacgcga gcacatagaa aataaagaac taagcgtgaa 3340

<210> 45

<211> 4608

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 45

ggacagtgtg catcacggag cttgtggccc agactgtgcc tggcagacc agaggaccta 60

aggcttggct ctagtggagg tcagcacagc cctcggagg ctgcggagcc tgatattgct 120

ttacgtaagg gctgttctgc tgtgcatctc ctgtgtctga agctattcgc catggagact 180

gctggagctc ctttctgctt ccatgtggac tcctgggtac cttgctccta ctggaaggtt 240

atggggccca cgcgtgttcc caggagaacg gtgctcttcc agagggaaag gacgggcctg 300

acctaccgtg tgctgcgtt actctgtgtg cctcccagge ctactctgct ggccttcgcg 360

gaacagcgac ttagccctga tgactcccat gccaccgcc tgggtctacg gaggggcacg 420

ctgaccaggg gctcagtgcg gtggggcact ctgagtgtac tggagactgc agtactggag 480

gagcacaggt ctatgaacce ttgcccgggt ctggatgagc actctggtac catcttctc 540

ttcttcattg ccgtgctggg ccacacaccg gaggccgtgc aaatcgccac tggcaagaac 600

gctgctcgcc tctgctgtgt gaccagctgt gacgctggcc tcacctgggg cagtgttcga 660

gatctcactg aggaagccat tgggtctgca ttgcaggact gggccacctt tgctgtgggt 720

ccgggccatg gaggttcagct gcgctcgggt cgctgtcttg ttctgtctta cacctatcat 780

gtggaccgac gggaatgttt tggcaagatc tcttgaccac gtecccactc cttggcattc 840

tacagtgatg atcatgggat ctctggcat tgtggaggcc ttgtgcccac cctacgctct 900

ggagagtgcc aactggctgc ggtagatgga gactttctct actgtaatgc tcgaagccct 960

ctgggtaacc gtgtgcaggc actgagtgtc gatgaaggca cgtccttctc accaggggag 1020

ctggtgccta cattggcaga gacggctcgt ggttgccagg gtagcattgt gggttccta 1080

gctccacct caatcgagcc tcaggatgac cggtaggacag ggagtcttag gaacacccca 1140

cattcccct gcttcaatct cagagtacag gactcttcgg gggaaaggtc cagaggtctt 1200

cttgaacgtt ggatgccag gttgcctctc tgctaccac agtcccggag cccagagaat 1260

catggcctag agcctgggtc agatggagat aagacatcct ggactccgga atgtcctatg 1320

tcctctgatt ccatgctca gagccccaca tggctactat attcccacc agcagggcgt 1380

agagctcggc tccacatggg aatctacctg agccgatccc ccttggatcc ccacagctgg 1440
 acagagccct gggatgatcta tgagggccccc agtggctact ctgaccttgc ctttcttggg 1500

 cctatgcctg gggcatccct ggTTTTTgcc tgtctgtttg agagcgggac caggacttec 1560
 tatgaagaca tttctttttg cttgttctca ctggcggatg tcctggagaa tgtgccact 1620
 ggcttagaga tgctaagtct caggataag gctcaggggc attgtcggcc ctcttgatgg 1680
 cctcacctc tegtaccgc ctggagagga aggtagact atatagagga ggttaggggt 1740
 aggtcagcat gatgctagga tggagagagc tctgtccct cgtggatggt ggtggtgact 1800
 cccccgggg gccagctgct tctgagtgc aatgagaaa aataaagagc tgcgctgtga 1860
 ctttctttc cacatcaaag cttgggtgic agtgctttag cttgatgctc tgatcacat 1920

 gcaaatttc caccggcgc ttgctcagct ttcatatccc aagggtgcct gggaggaagg 1980
 caacagggac agtggacatc actgcaccac tttccacgac cctgtgtgcc aacctcagcc 2040
 actttgaaac atgctgatga ctgaggtctg ttcactttct taatttcaag caggagaagc 2100
 aggttgggga gccagcctcc ccagctagag gggacagaac ttgacttgag caggggggta 2160
 cctcctagga cctgctccat gtgctactt ctttaccctt ctctagagag ggctcttgtc 2220
 ctgtcagagc tgttttctcc cttctcttgt ttttctttt tcaagactgt ttctctgtgt 2280
 tagccctggc tgtcctggat ctcactctgt agatcaggct gaccttgagt tcaaagctcc 2340

 atctgctct acttctcaca ttactgtgat taaaggcata tactaccact gcctggtgcc 2400
 cttttgtatt tcttattaaa gtccaatgt ctgattataa aacagctctg tgtgggctgg 2460
 agtgatggct tactcagtaa agcacttgcc atggaatctg ggcaatctga gtttcatttt 2520
 tagcatcctg taaaaatccc aatttgatgg tgtacttcta atgtcagcat ggagaggcag 2580
 agataggtaa gtccccaaag actctttgaa ccgacagctt ggcctcactg gcacattcca 2640
 ggtctcagtg agagacctg cctcaaaaata caaagaaaga gctgctgaag agtgggtcag 2700
 agttgacctc tgatctccgg aagtatatga tacacaccg tgcattgact cttccttaca 2760

 aaataaaaag caaaacaaaa cccaacagg tatatggcca ttttagaaaa attagaagat 2820
 ttagaaaagct atacataaaa aaaaatgacc taaagaaaaa tctttactgt tctgggcact 2880
 atccctatca aacctgtg tctttggcc aagccttggg gtggacactg ttttaggtg 2940
 ggtctgtta tctccactag gtatggagt tttgtgtcag actaactggg tcttaaagct 3000
 gctttaagg ccatcaggag ctactgactt gcctgcctca gcagagcata tctgaaggt 3060
 cggggttaag tctccttccc gagcgagttg cttccagtg ggcccctgga ctctaggtc 3120

ctcagcgctc atcagctgcc aaggactctg agggaatgtc ctctgactgt ggccccgaaa 3180

ggtaggggag ggggatgtgc ttaggcttag gacaggttcc tgtttcagtc tgccttact 3240

gttagtagca ctgtgccaca tggcacagac tgggcgagct ttaaaggaag gaggttgata 3300

ttggttccca ctcttgggga tcatggttga gcagccttgt ctgatgatgg ttgtcttgat 3360

ggtagatcgt gaggtagtgt atgaaggat gacatggtga gaaactctgt gtgtgtgtgt 3420

tattttctct gtgttctacc tatacatcta tctatgtata tatgtatcta tetatctacc 3480

tggagcttgg agagatagct tagtggttaa gaacatttgt tgttcttgca tagtcctgga 3540

tttaaatttt cagcaccac atggcagctc acaacaacc ataaatccag tttcagagga 3600

tccaacctct gatataccat gtcagccaga gcagacacgg ctgaaggtgg tttgatcccc 3660

glatggagag gtgacaattg ggaagagaga aagatcaact taaccatgca aggaacagga 3720

agttaaatac tgaacagggg aggtaaagc aggaagtaga tgtagaggc aatcaatga 3780

aacccaaca taccaaatt acgctaaca cactgaca tgccaattaa aaggacaaat 3840

tggctccact ggcaaaacca aaacagacac tgaagatcca aacagtcaca tgccaactac 3900

cgcgagggga gacagacaca gagaagaccg tgacagacac ttggacactc ttgagagtgg 3960

atgtgcagga agagagctct gccagtggag aagaaagcac tcagaagaaa gtgacagcag 4020

ctgtaaattt gtattctgct aatgttatgt tccaaagttg aaagcaaat tgtaccaatt 4080

cataagaaca aacaggctga ctctcagttg tgactgaacg tctctcagta actgacgggg 4140

cgagcaggcc aaaggagagt cggctcagaa ggtgcatag ccacgcaaa tcaataagc 4200

aagtacaacc ggcaggetct atttctagca caaaggggtc tgtgcctcat tctgtgcttg 4260

ggtcagagct tgggtctctc atttggatgt aagtgggtga gtggagaagc aggaaataat 4320

ccggagcgca tattttgatt ttaacataag tgctgatttg ggaggagtt ttgtcaaatt 4380

gtgtttttac aatgtttttt tttttttaa tgatgctttt ttgtaaagtg tacaatgtg 4440

atataagatt ggttctgcta cattcagttt ctataaaagt ggttctaaaa tattgtactg 4500

tcaatcatct catgattatt ctactgtaca cttactgac tttgtatgta ataattaata 4560

ttagaagaaa atataattta tttgaatata aaaaaaaaa aaaaaaaaa 4608

<210> 46

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (93)..(93)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (270)..(270)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (301)..(302)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (332)..(332)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (363)..(363)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<
<222> (365)..(365)
<223> Any amino acid

<400> 46

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

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

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

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

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

245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Cys

260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg

290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp

325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr

355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 47

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(45)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (107)..(108)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (125)..(126)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (150)..(150)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<

222> (164)..(164)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (171)..(171)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (196)..(196)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (217)..(217)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (249)..(249)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (251)..(251)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (257)..(257)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (272)..(272)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (292)..(292)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (301)..(302)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<400> 47

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Xaa Xaa Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Arg Xaa Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Xaa Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Xaa Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Xaa Asn Xaa Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Xaa Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Xaa
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Xaa Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Xaa Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Xaa
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 48

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 48

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
1 5 10 15
Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

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

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

 165 170 175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 49

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

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

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

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

 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Arg Phe Ile Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380
 <210> 50
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 50
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Asn Thr His
 50 55 60

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

305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp

 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr

 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

 370 375 380
 <210> 51

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115	120	125	
Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp			
130	135	140	
Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly			
145	150	155	160
Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val			
	165	170	175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro			
	180	185	190
Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg			
195	200	205	
Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val			
210	215	220	
Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu			
225	230	235	240
Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln			
	245	250	255
Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys			
260	265	270	
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser			
275	280	285	
Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg			
290	295	300	
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala			
305	310	315	320
Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp			
325	330	335	
Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys			
340	345	350	
Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr			
355	360	365	

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 52

<211

> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 52

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

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

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 53

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 53

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Thr Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 54

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 54

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

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

50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

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

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

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

 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 55

<211> 379

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400>

55

Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly Ala
 1 5 10 15

His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln Ser
 20 25 30

Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His Ala
 35 40 45

Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His Gln
 50 55 60

Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Gly
 65 70 75 80

His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly Thr
 85 90 95

Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln Gln
 100 105 110

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

115 120 125
 Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp Ala
 130 135 140
 Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly Pro
 145 150 155 160
 Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val Pro
 165 170 175
 Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro Ser
 180 185 190

 Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg Gly
 195 200 205
 His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val Glu
 210 215 220
 Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu Arg
 225 230 235 240
 Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln Glu
 245 250 255

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

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

Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370

375

<210> 56

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

Met Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1

5

10

15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20

25

30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35

40

45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

50

55

60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65

70

75

80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

85

90

95

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

100

105

110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115

120

125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130

135

140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145

150

155

160

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

165

170

175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Cys Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 57

<211> 379

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 57

Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly Ala
 1 5 10 15

His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln Ser
 20 25 30

Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His Ala
 35 40 45

Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His Gln
 50 55 60

Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Gly
 65 70 75 80

His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly Thr
 85 90 95

Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln Gln
 100 105 110

Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr Ser
 115 120 125

Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp Ala
 130 135 140

Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly Pro
 145 150 155 160

Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val Pro
 165 170 175

Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro Ser
 180 185 190

Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg Gly
 195 200 205

His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val Glu
 210 215 220

Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu Arg
 225 230 235 240

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

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

Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr Leu
 355 360 365
 Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375

<210> 58

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

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

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

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

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

 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 59
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 59

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val

210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys

260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Cys Ala Tyr Ser Asp

325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350

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

355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 60

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

Ala Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro

180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

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

 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380
 <210> 61
 <211
 > 380
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 62

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 62

Ala Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

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

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

 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

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

 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

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

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 63

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 63

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

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

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

115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Phe Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 64

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Val, or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ala or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Asn or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Pro or His

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Phe, Trp, Tyr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222

> (44)..(44)

<223> Lys, Arg, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (45)..(45)

<223> Lys, Ala, Arg, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> Gln or His

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Arg or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> Asp or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Ala, Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (107)..(107)

<223> Gly or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (108)..(108)

<223> Gln or His

<220><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> Gln, Arg, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (125)..(125)

<223> Ala, Cys, Ile, Ser, Val, or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (126)..(126)
<223> Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu, or Tyr
<220><221> MOD_RES
<222> (150)..(150)
<223> Ala or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (164)..(164)
<223> Cys or Gly
<220><221> MOD_RES
<222> (170)..(170)
<223> Arg or Pro

<220><221> MOD_RES
<222> (171)..(171)
<223> Ala or Gly
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Arg, Ile, or Lys
<220><221> MOD_RES
<222> (188)..(188)
<223> Gln or Pro
<220><221> MOD_RES
<222> (189)..(189)
<223> Arg or Pro
<220><221> MOD_RES
<222> (196)..(196)
<223> Ala, Cys, Leu, or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (213)..(213)
<223> Ala, Cys, Asn, Ser, or Thr
<220><221> MOD_RES
<222> (217)..(217)
<223> Leu, Ala, or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (225)..(225)

<223>

Glu or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (239)..(239)

<223> His or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (240)..(240)

<223> Leu, Asp, Asn, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (241)..(241)

<223> Arg, Ala, Asp, Leu, Gln, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (242)..(242)

<223> Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser,

Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (244)..(244)

<223> Val, Ile, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (249)..(249)

<223> Thr or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (251)..(251)

<223> Asp or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (257)..(257)

<223> Glu, Lys, or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (258)..(258)

<223> Ser or Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (260)..(260)

<223> Leu, Asp, Phe, Gln, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (265)..(265)

<223> Val or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (272)..(272)

<223> Cys or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (292)..(292)

<223> Trp or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(301)

<223> Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Pro, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (302)..(302)

<223> Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Lys or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Ala, Cys, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Cys, Leu, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Val or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Leu, Gln, His, Ile, Lys, or Ser

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 64

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Xaa Ser Xaa Xaa Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Xaa

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Xaa Xaa Arg Ser Leu Val Val

 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Xaa Xaa Pro Ile Pro

 180 185 190

Ser Ala Phe Xaa Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

 195 200 205

Gly His Phe Val Xaa Gln Asp Thr Xaa Glu Cys Gln Val Ala Glu Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Xaa Xaa Arg Xaa Gln Ala Gln Ser Xaa Asn Xaa Gly Leu Asp Phe Gln

245 250 255

Xaa Xaa Gln Xaa Val Lys Lys Leu Xaa Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Xaa

260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285

Pro Ala Gln Xaa Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg

290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Xaa Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp

325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Xaa

340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr

355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370 375 380

<210> 65

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr,

Val, or not present

<220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe, Trp, Tyr or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys or Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> Arg or Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (62)..(62)
 <223> Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (93)..(93)
 <223> Ala, Glu, or Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (126)..(126)
 <223> Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu, or Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (187)..(187)
 <223> Arg, Ile, or Lys
 <220><221> MOD_RES

 <222> (242)..(242)
 <223> Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser,
 Val, Trp, or Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (270)..(270)
 <223> Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser, or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (301)..(301)
 <223> Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
 Pro, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (302)..(302)

<223> Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Ala, Cys, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Val or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Leu, Gln, His, Ile, Lys, or Ser

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 65

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Xaa Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Xaa Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

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

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

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

 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 66
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr,
 Val, or not present
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ala or Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Asn or Leu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Pro or His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe, Trp, Tyr or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys or Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> Ala or Arg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Lys, Arg, or Glu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (45)..(45)

<223> Lys, Ala, Arg, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> Gln or His

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Arg or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> Asp or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Ala, Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (107)..(107)

<223> Gly or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (108)..(108)

<223> Gln or His

<220

><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> Gln, Arg, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (125)..(125)

<223> Ala, Cys, Ile, Ser, Val, or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

<223> Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (150)..(150)

<223> Ala or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (164)..(164)

<223> Cys or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (170)..(170)

<223> Arg or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (171)..(171)

<223> Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (187)..(187)

<223> Arg, Ile, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (188)..(188)

<223> Gln or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (189)..(189)

<223> Arg or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (196)..(196)

<223> Ala, Cys, Leu, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (213)..(213)

<223> Ala, Cys, Asn, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (217)..(217)

<223> Leu, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (225)..(225)

<223> Glu or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (239)..(239)

<223> His or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (240)..(240)

<223> Leu, Asp, Asn, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (241)..(241)

<223> Arg, Ala, Asp, Leu, Gln, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (242)..(242)

<223> Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser,
Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (244)..(244)

<223> Val, Ile, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (249)..(249)

<223> Thr or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (251)..(251)

<223> Asp or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (257)..(257)

<223> Glu, Lys, or Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (258)..(258)

<223> Ser or Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (260)..(260)

<223> Leu, Asp, Phe, Gln, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (265)..(265)

<223> Val or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (272)..(272)

<223> Cys or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (292)..(292)

<223> Trp or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(301)

<223> Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,

Pro, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (302)..(302)

<223> Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,

Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Lys or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Ala, Cys, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Cys, Leu, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Val or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Leu, Gln, His, Ile, Lys, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(390)

<223> This region may encompass one of the following sequences:

"GGGGS" or "GGGSGGGGS" or "EPKSS"

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 66

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Xaa Ser Xaa Xaa Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

50 55 60

Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Xaa

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Xaa Xaa Arg Ser Leu Val Val

165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Xaa Xaa Pro Ile Pro

180 185 190

Ser Ala Phe Xaa Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

195 200 205
 Gly His Phe Val Xaa Gln Asp Thr Xaa Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Xaa Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser Xaa Xaa
 225 230 235 240

Xaa Xaa Arg Xaa Gln Ala Gln Ser Xaa Asn Xaa Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Xaa Xaa Gln Xaa Val Lys Lys Leu Xaa Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Xaa
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Xaa Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Xaa Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Xaa
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Xaa Xaa Xaa Xaa
 370 375 380

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 67
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 67

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

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

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

 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu

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

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly
 370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

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

515 520 525
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

 545 550 555 560
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575
 Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 68

<211> 617

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 68

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

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

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

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

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

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

 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Arg Phe Ile Met Phe Thr
 355 360 365

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

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

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575
 Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 69
 <211> 617
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 69

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Asn Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

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

165	170	175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro		
180	185	190
Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg		
195	200	205
Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val		
210	215	220
Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu		
225	230	235
240		
Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln		
245	250	255
Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys		
260	265	270
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser		
275	280	285
Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg		
290	295	300
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala		
305	310	315
Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp		
325	330	335
Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys		
340	345	350
Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr		
355	360	365
Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly		
370	375	380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
385	390	395
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
405	410	415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 70

<211> 617

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 70

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

 85 90 95

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

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro

 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val

 210 215 220

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

225 230 235 240

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

 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys

 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg

 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp

 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

 340 345 350

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

 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly

 370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

385 390 395 400

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

 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

 450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 71

<211> 617

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 71

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Ser Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg

290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp

325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350

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

355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly

370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 72

<211> 617

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 72

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Thr Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

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

355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

610

615

<210> 73

<211> 617

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 73

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1

5

10

15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20

25

30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35

40

45

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

50

55

60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65

70

75

80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

85

90

95

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

100

105

110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115

120

125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130

135

140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145

150

155

160

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

165

170

175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly
 370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

```

420             425             430
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
      435             440             445
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
      450             455             460
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
465             470             475             480
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
      485             490             495

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
      565             570             575
Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
      580             585             590
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
      595             600             605
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      610             615
<210> 74
<211> 617
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide

```

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (93)..(93)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (301)..(302)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (332)..(332)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (363)..(363)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (365)..(365)
<223> Any amino acid
<400> 74

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

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

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

 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln

	245	250	255
Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Cys			
	260	265	270
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser			
	275	280	285
Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg			
	290	295	300
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala			
305	310	315	320
Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp			
	325	330	335
Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys			
	340	345	350
Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr			
	355	360	365
Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly			
	370	375	380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
385	390	395	400
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
	405	410	415
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
	420	425	430
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
	435	440	445
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
	450	455	460
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
465	470	475	480
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
	485	490	495

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 75

<211> 617

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(45)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (69)..(69)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (107)..(108)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (112)..(112)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (125)..(126)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (150)..(150)
<223> Any amino acid
<

<220><221> MOD_RES
<222> (164)..(164)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (171)..(171)

<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (196)..(196)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (217)..(217)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (249)..(249)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (251)..(251)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (257)..(257)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (270)..(270)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (272)..(272)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (292)..(292)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (301)..(302)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (325)..(325)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<400> 75

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Xaa Xaa Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160
 Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Arg Xaa Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro

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

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

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

 370 375 380
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 76
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Lys, Met, Phe, Thr,
Val, or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Phe, Trp, Tyr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Pro, Asn, Asp, His, Glu, Gly, Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Ala, Glu, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

<223> Gln, Leu, Glu, Phe, His, Ile, Leu, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (187)..(187)

<223> Arg, Ile, or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (242)..(242)

<223> Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser,
Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Gln, Ala, His, Phe, Pro, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(301)

<223> Ser, Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Pro, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (302)..(302)

<223> Trp, Lys, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Ala, Cys, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Val or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Leu, Gln, His, Ile, Lys, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(390)

<223> This region may encompass one of the following sequences:

"GGGGS" or "GGGSGGGGS" or "EPKSS"

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 76

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Xaa Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Xaa Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Xaa Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 77

<211> 218

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 77

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

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

 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 78
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 78
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly

85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

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

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

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

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

580 585 590
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
595 600 605
Ser Pro Gly Lys
610
<210> 79
<211> 1836
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 79
gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag 120

cgggccagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180
gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac 240
ggccacagat ctatgaacce ctgtctcttg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gacgagcagc agctgcagac aagagccaac 360
gtgaccagac tgtgtcaagt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
gatctgaccg acgccgccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc 480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtgtgcc tgcctacgcc 540

tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ccttctgctt tctgagccac 600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag 660
gtggccaagc tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg 720
agagccagag tgcaggccca gaccacaaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780
gtcaagaaac tgggtggaacc tcctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
tctctagaa gcggccctgg ctctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac 900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgagget 960

tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
ggcacaggcc ctgatggcag cctctgtttt ggtgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140
ggcggaggcg gatccgacaa aactcacaca tgcccacgt gccacgacc tgaactcctg 1200

gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1260
 acccttgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1320
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1380

 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1440
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1500
 atctccaaag ccaagggca gccccagaa ccacaggtct acacctgcc cccatcccgg 1560
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1620
 gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 1680
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctcactagca agctcacctg ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800

 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1836

 <210> 80
 <211> 1140
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 80
 gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
 agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag 120
 cgggccagca agaaggatga gcacccgaa ctgatctgctc tgcggagagg cgattacgac 180
 gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac 240

 ggccacagat ctatgaacct ctgtcctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gacgagcagc agctgcagac aagagccaac 360
 gtgaccagac tgtgtcaagt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
 gatctgaccg acgccccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc 480
 cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggtgcc tgcttacgcc 540
 tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac 600
 gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag 660

 gtggcccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg 720
 agagccagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780

gtcaagaaac tgggtggaacc tcctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
 tctcctagaa gggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac 900
 agctggcaga gagccgatct gggcgcttac ctgaatccta gacctctgc tctgaggct 960
 tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
 ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080

gagatcgtgt tctgatggt caccetgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140

<210> 81

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 81

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

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

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val

 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu

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

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

 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 515 520 525

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 82

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 82

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

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro

 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val

 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Arg Phe Ile Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460

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

465 470 475 480
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495

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

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

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 83

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 83

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

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Asn Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg

290 295 300
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
305 310 315 320

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

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

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
515 520 525
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 84

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 84

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Pro Thr His

 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln

 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys

260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp

325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

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

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

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

 580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605
 Ser Pro Gly Lys

610

<210> 85

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 85

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Ser Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430

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

435 440 445
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460

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

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

 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605
 Ser Pro Gly Lys
 610
 <210> 86
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 86
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

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

260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg

290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys

340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr

355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

405 410 415
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

420 425 430
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

465 470 475 480
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

485 490 495
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 515 520 525

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 87
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 87

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Asn Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Ala Gln Thr Gly

85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Ala Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Arg Lys Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 515 520 525

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

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

580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys

610

<210> 88

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222

> (187)..(187)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(381)

<223> Any amino acid

<400> 88

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

 85 90 95

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

 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130	135	140	
Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly			
145	150	155	160
Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val			
	165	170	175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro			
	180	185	190
Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg			
195	200	205	
Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val			
210	215	220	
Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu			
225	230	235	240
Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln			
	245	250	255
Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Cys			
	260	265	270
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser			
275	280	285	
Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg			
290	295	300	
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala			
305	310	315	320
Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp			
	325	330	335
Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys			
	340	345	350
Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr			
	355	360	365
Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Xaa Asp Lys Thr			
370	375	380	

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 385 390 395 400

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 405 410 415

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 420 425 430

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 435 440 445

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 450 455 460

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 465 470 475 480

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 485 490 495

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 500 505 510

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 515 520 525

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 530 535 540

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 545 550 555 560

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 565 570 575

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 580 585 590

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 595 600 605

<210> 89

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(45)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (107)..(108)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (125)..(126)
<223> Any amino acid
<220
><221> MOD_RES
<222> (150)..(150)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (164)..(164)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (171)..(171)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(187)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (196)..(196)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (217)..(217)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (249)..(249)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (251)..(251)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (257)..(257)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (272)..(272)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (292)..(292)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(381)

<223> Any amino acid

<400> 89

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Xaa Xaa Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His
 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Arg Xaa Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Xaa Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Xaa Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Xaa Asn Xaa Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Xaa Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Xaa
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

275 280 285
 Pro Ala Gln Xaa Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg

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

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 530 535 540
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 545 550 555 560
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 565 570 575
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 580 585 590
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 595 600 605

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 90

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 91

Glu Pro Lys Ser Ser
 1 5

<210> 92

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 92

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

 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr
 180 185 190

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

225 230

<210> 93

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 93

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 94

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 94

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

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

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

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

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

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

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

<210> 95

<211> 617

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400>

95
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

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

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

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

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

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

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

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

<210> 96

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 96

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser

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

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

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

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

 515 520 525

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 97
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 97

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95

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

100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

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

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

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

 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380
 <210> 98
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400>
 98
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr
 115 120 125

 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val

	165	170	175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro			
	180	185	190
Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg			
	195	200	205
Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val			
	210	215	220
Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu			
225	230	235	240
Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln			
	245	250	255
Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys			
	260	265	270
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser			
	275	280	285
Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg			
	290	295	300
Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala			
305	310	315	320
Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp			
	325	330	335
Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys			
	340	345	350
Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr			
	355	360	365
Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly			
	370	375	380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
385	390	395	400
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
	405	410	415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 99
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 99

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

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

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro

180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg

195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 450 455 460
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

485 490 495
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

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

515 520 525
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 530 535 540

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
 565 570 575

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

580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605

Ser Pro Gly Lys

610

<210> 100

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 100

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Phe Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala

305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380
 <210> 101
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400
 > 101
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

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

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Gly Gly Gly Gly
 370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575

Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

610 615

<210> 102

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 102

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

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

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro

 180 185 190

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

435 440 445
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

450 455 460
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

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

515 520 525
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

530 535 540
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

545 550 555 560
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr

565 570 575
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

595 600 605
 Ser Pro Gly Lys

610

<210> 103

<211> 1836

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 103

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac

60

agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag 120

 cgggccagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180
 gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggetcaggc tagactggac 240
 ggccacagat ctatgaacct ctgtcctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctcgagac aagagccaac 360
 gtgaccagac tigtgcaagt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
 gatctgaccg acgccgcat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggg 480
 cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggtgcc tgccctacgcc 540

 tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ccttctgctt tctgagccac 600
 gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag 660
 gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtctgaccc tgaacgccag atctcacctg 720
 agagccagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780
 gtcaagaaac tgggtggaacc tctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
 tctcctagaa ggggacctgg ctctctctgt cagtggctgc tgtatacaca ccccacacac 900
 agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctcctgc tctgaggct 960

 tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
 ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
 gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140
 ggccggaggcg gatccgaaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 1200
 gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1260
 accctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1320
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1380

 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1440
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1500
 atctcaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtct acacctgcc cccatcccgg 1560
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1620
 gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgct 1680
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctactagca agctcaccgt ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1836

<210> 104

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 104

gagatcgtgc tgacacagag ccctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccaca 60

ctgagctgta gagcttctaa gggcgtgtcc accagcggct actcttacct gactggat 120

cagcagaagc cggccaggc tcttagactg ctgatctacc tggccagcta cctgaaagc 180

ggagtgcctg ctagattcag cggctctggc tctggcaccg acttcaccct gacaatcagc 240

agcctggaac ctgaggactt cgccgtgtac tactgccagc acagcagaga tctgccctg 300

acatttggcg gaggcaccaa ggtggaatc aagcgtacgg tggetgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 105

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

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

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

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

290

295

300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 106

<211> 632

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

Thr Val Glu Lys Ser Val Val Phe Lys Ala Glu Gly Glu His Phe Thr

1 5 10 15

Asp Gln Lys Gly Asn Thr Ile Val Gly Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

Asp Asn Arg Asn His Gly Val Gln Gly Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ser
 275 280 285

Gly Asn Lys Leu Val Ala Ala His Ser Ser Ala Gln Asn Lys Asn Asn
 290 295 300

Asp Tyr Thr Arg Ser Asp Ile Ser Leu Tyr Ala His Asn Leu Tyr Ser
 305 310 315 320

Gly Glu Val Lys Leu Ile Asp Asp Phe Tyr Pro Lys Val Gly Asn Ala
 325 330 335

Ser Gly Ala Gly Tyr Ser Cys Leu Ser Tyr Arg Lys Asn Val Asp Lys
 340 345 350

Glu Thr Leu Tyr Val Val Tyr Glu Ala Asn Gly Ser Ile Glu Phe Gln
 355 360 365

Asp Leu Ser Arg His Leu Pro Val Ile Lys Ser Tyr Asn Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 385 390 395 400

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 420 425 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 435 440 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 450 455 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 465 470 475 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 485 490 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 500 505 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

515 520 525
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

His His His His His His His His

625 630

<210> 107

<211> 1896

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 107

acagtggaaa agtccgtggt gttcaaggcc gagggcgagc acttcaccga ccagaaaggc 60

aataccatcg tggctctgg cagcggcggc accaccaagt actttagaat ccccgccatg 120

tgcaccacca gcaagggcac catttggtg ttcgccgacg ccagacacaa caccgccagc 180

gatcagagct tcatcgatac cgctgccgcc agaagtacag acggcggcaa gacctggaac 240

aagaagatcg ccatctacaa gcaccgcgtg aacagcaagc tgagcagagt gatggacct 300

acctgcatcg tggccaacat ccagggcaga gaaacctcc tggatcatgt cggaaagtgg 360

aacaacaacg ataagacctg gggcgcttac agagacaagg cccctgatac cgattgggac 420

ctcgtgctgt ataagagcac gcagcagcgc gtgaccttca gcaaggtgga aacaaacatc 480

cacgacatcg tgaccaagaa cggcaccatc tctgcatgc tccggcggcgt tggatctggc 540

ctgcaactga atgatggcaa gctggtgttc cccgtgcaga tgggccgaac aaagaacatc 600
 accaccgtgc tgaataccag cttcatctac tccaccgacg gcatcacatg gtccctgcct 660
 agcggctact gtgaaggctt tggcagcgag aacaacatca tcgagttcaa cgccagcctg 720
 gtcaacaaca tccggaacag cggcctgcgg agaagcttcg agacaaagga cttcggaag 780
 acgtggaccg agtttctcc aatggacaag aaggtggaca accggaacca cggcgtgcag 840
 ggcagcacia tcacaatccc tagcggcaac aaactggtgg ccgctcactc tagcggccag 900
 aacaagaaca acgattacac cagaagcgac atcagcctgt acgcccacaa cctgtactcc 960

ggcgaagtga agctgatcga cgacttctac cccaaagtgg gcaatgccag cggagccggc 1020
 tacagctgtc tgagctaccg gaaaaatgtg gacaaagaaa ccctgtacgt ggtgtacgag 1080
 gccaacggca gcatcgagtt tcaggacctg agcagacatc tgcccgtgat caagagctac 1140
 aatggcggag gtggaagtgg cggaggcggg tccgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1200
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1260
 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 1320
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggfagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1380

aagcccggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1440
 caccaggact ggcgtaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaaca agccctccca 1500
 gccccatcg agaaaacct ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtctac 1560
 accctgccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1620
 aaagcttct atcccagca catgccctg gaggggaga gcaatggca gccggagaac 1680
 aactacaaga ccacgctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct cactagcaag 1740
 ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1800

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaaagcggc 1860
 ggaggcggat ctcatcatca ccatcatcac catcac 1896

<210> 108

<211> 632

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 108

Thr Val Glu Lys Ser Val Val Phe Lys Ala Glu Gly Glu His Phe Thr

1

5

10

15

Asp Gln Lys Gly Asn Thr Ile Val Gly Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
 20 25 30

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

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

 His Asp Ile Val Thr Lys Asn Gly Thr Ile Ser Ala Met Leu Gly Gly
 165 170 175
 Val Gly Ser Gly Leu Gln Leu Asn Asp Gly Lys Leu Val Phe Pro Val
 180 185 190
 Gln Met Val Arg Thr Lys Asn Ile Thr Thr Val Leu Asn Thr Ser Phe
 195 200 205
 Ile Tyr Ser Thr Asp Gly Ile Thr Trp Ser Leu Pro Ser Gly Tyr Cys
 210 215 220

 Glu Gly Phe Gly Ser Glu Asn Asn Ile Ile Glu Phe Asn Ala Ser Leu
 225 230 235 240
 Val Asn Asn Ile Arg Asn Ser Gly Leu Arg Arg Ser Phe Glu Thr Lys
 245 250 255
 Asp Phe Gly Lys Thr Trp Thr Glu Phe Pro Pro Met Asp Lys Lys Val

	260		265		270										
Asp	Asn	Arg	Asn	His	Gly	Val	Gln	Gly	Ser	Thr	Ile	Thr	Ile	Pro	Ser
	275		280		285										
Gly	Asn	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	His	Ser	Ser	Ala	Gln	Asn	Lys	Asn	Asn
	290		295		300										
Asp	Tyr	Thr	Arg	Ser	Asp	Ile	Ser	Leu	Tyr	Ala	His	Asn	Leu	Tyr	Ser
305			310		315									320	
Gly	Glu	Val	Lys	Leu	Ile	Asp	Asp	Phe	Tyr	Pro	Lys	Val	Gly	Asn	Ala
			325		330									335	
Ser	Gly	Ala	Gly	Tyr	Ser	Cys	Leu	Ser	Tyr	Arg	Lys	Asn	Val	Asp	Lys
	340		345		350										
Glu	Thr	Leu	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ala	Asn	Gly	Ser	Ile	Glu	Phe	Gln
	355		360		365										
Asp	Leu	Ser	Arg	His	Leu	Pro	Val	Ile	Lys	Ser	Tyr	Asn	Gly	Gly	Gly
370			375		380										
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
385			390		395										400
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
	405		410		415										
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	420		425		430										
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
	435		440		445										
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
	450		455		460										
Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
465			470		475										480
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	485		490		495										
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	500		505		510										

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 515 520 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 565 570 575

Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620

His His His His His His His His
 625 630

<210> 109

<211> 1896

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 109

acagtggaaa agtccgtggt gttcaaggcc gagggcgagc acttcaccga ccagaaaggc 60

aataccatcg tcggctctgg cagcggcggc accaccaagt actttagaat ccccgccatg 120

tgcaccacca gcaagggcac cattgtggtg ttcgccgacg ccagacacaa caccgccagc 180

gatcagagct tcatcgatac cgctccgcc agaagtacag acggcggcaa gacctggaac 240

aagaagatcg ccatctacaa cgaccgcgtg aacagcaagc tgagcagagt gatggaccct 300

acctgcatcg tggccaacat ccagggcaga gaaacatcc tggatcatggt cggaaagtgg 360

aacaacaacg ataagacctg gggcgctac agagacaagg ccctgatac cgattgggac 420

ctcgtgctgt ataagagcac cgacgacggc gtgaccttca gcaaggtgga aacaacatc 480

cacgacatcg tgaccaagaa cggcaccatc tctgccatgc tcggcggcgt tggatctggc 540

ctgcaactga atgatggcaa gctggtgttc cccgtgcaga tggtcggaac aaagaacatc 600

accaccgctg tgaataccag cttcatctac tccaccgacg gcatcacatg gtccctgcct 660

agcggctact gtgaaggctt tggcagcgag aacaacatca tcgagttcaa gccagcctg 720

gtcaacaaca tccggaacag cggcctgcgg agaagcttcg agacaaagga cttcggaag 780

acgtggaccg agtttctcc aatggacaag aaggtggaca accggaacca cggcgtgcag 840

ggcagcacia tcacaatccc tagcggcaac aactggtgg ccgctcactc tagcggccag 900

aacaagaaca acgattacac cagaagcgac atcagcctgt acgcccacia cctgtactcc 960

ggcgaagtga agctgatcga cgacttctac cccaaagtgg gcaatgccag cggagccggc 1020

tacagctgtc tgagctaccg gaaaaatgtg gacaaagaaa ccctgtacgt ggtgtacgag 1080

gccaacggca gcatcgagtt tcaggacctg agcagacatc tgcccgtgat caagagctac 1140

aatggcggag gtggaagtgg cggaggcggg tccgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1200

ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1260

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa 1320

gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1380

aagcccgagg aggagcagta cggtagcacg tacctgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1440

caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacia agccctccca 1500

gccccatcg agaaaacct ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtctac 1560

accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1620

aaaggcttct atcccagcga catcggcgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 1680

aactacaaga ccagcctcc cgtgtctggac tccgacggct ccttcttct cactagcaag 1740

ctcacctgg acaagagcag gtggcagcag ggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1800

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaaagcggc 1860

ggaggcggat ctcatcatca ccatcatcac catcac 1896

<210> 110

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 110

caggttcagc tggatgcagtc tggcgtggaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60
 tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc aactactaca tgtactgggt ccgacaggcc 120
 ccaggccaag gacttgaatg gatgggcggc atcaacccca gcaacggcgg caccaacttc 180

aacgagaagt tcaagaacag agtgaccctg accaccgaca gcagcaccac cacagcctac 240
 atggaactga agtccttga gttcgacgac accgccgtgt actactgcgc cagacgggac 300
 tacagattcg acatgggctt cgactattgg ggccagggca ccaccgtgac agtctcttct 360
 gctagcacca agggcccatc cgtcttccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 420
 ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcc 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 780
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgac cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtctacacc tgccccatc ccgggaggag 1080
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggteaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
 ctggactccg acggctcctt ctctctcacc agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg 1260
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacaag 1320
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaa 1350

<210> 111

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 111

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

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

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

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

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

 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 450 455 460
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

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

 565 570 575
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605
 Ser Pro Gly Lys
 610
 <210> 112
 <211> 617
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 112
 Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Gln Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Ala Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Gln Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp

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

<210> 113

<211> 1851

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 113

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
 agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag 120
 cgggccagca agaaggaatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180
 gccggcacac atcaggtgca gtggcagget caagaggtgg tggetcaggc tagactggac 240
 ggccacagat ctatgaacc ctgtcctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac 360
 gtgaccagac tgtgtcaagt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
 gatctgaccg acgccgcat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttga 480
 cctggacaact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggtgcc tgectacgcc 540
 tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac 600
 gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtgcccc aggacacact ggaatgccag 660
 gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtctgtgacce tgaacgccag atctcacctg 720
 agagccagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780
 gtcaagaaac tgggtggaacc tctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
 tctcctagaa gcgccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca ccccacacac 900
 agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgaggct 960
 tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
 ggacacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
 gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140

ggcggaggtg gaagtggcgg aggcggatcc gacaaaactc acacatgccc accgtgccca 1200
 gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 1260
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 1320

 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1380
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1440
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1500
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtctacacc 1560
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 1620
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1680
 tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcac tagcaagctc 1740

 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1800
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 1851
 <210> 114
 <211> 1836
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 114
 gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
 agaattcccg ctctgctgta tctgccaggc cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag 120
 cgggccagca agaaggatga gcacccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180

 gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac 240
 ggccacagat ctatgaacce ctgtctcttg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac 360
 gtgaccagac tigtcaagt gacctcacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
 gatctgaccg acgccccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc 480
 cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggcgc tgcctacgcc 540
 tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac 600

 gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttctgtggccc aggacacact ggaatgccag 660
 gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg 720

agagccagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg atttccaaga gagccagctg 780
 gtcaagaaac tgggtgaacc tctccacag ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
 tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac 900
 agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctcctgc tctgaggct 960
 tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgtatct gcagtctatg 1020

 ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
 gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa 1140
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 1200
 gggggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1260
 acccctgagg tcacatgct ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1320
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1380
 tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1440

 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1500
 atctccaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtct acacctgcc cecatcccgg 1560
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tactgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1620
 gacatgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 1680
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctatagca agctaccgt ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800
 tacacgcaga agagcctaag cttgtctccg ggtaaa 1836

<210> 115

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 115

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 420 425 430

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 450 455 460

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 465 470 475 480

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 485 490 495

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 500 505 510

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 515 520 525

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

530 535 540
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

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

610

<210> 116

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (187)..(187)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (242)..(242)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(381)

<223> Any amino acid

<400> 116

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His
 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly
 85 90 95

Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110

Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Xaa Val Thr
 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Xaa Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 595 600 605

<210> 117

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(45)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (93)..(93)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (107)..(108)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (112)..(112)
<223> Any amino acid
<220>
<221> MOD_RES
<222> (125)..(126)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (150)..(150)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (164)..(164)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (170)..(171)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (187)..(189)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (196)..(196)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (213)..(213)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (217)..(217)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (225)..(225)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (239)..(242)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (244)..(244)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (249)..(249)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (251)..(251)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (257)..(258)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (260)..(260)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (265)..(265)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (272)..(272)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (292)..(292)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (381)..(381)

<223> Any amino acid

<400> 117

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Xaa Xaa Asp Glu His

35	40	45	
Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His			
50	55	60	
Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Xaa			
65	70	75	80
Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly			
	85	90	95
Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Xaa Xaa Val Thr Glu Xaa			
100	105	110	
Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Xaa Xaa Val Thr			
115	120	125	
Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp			
130	135	140	
Ala Ala Ile Gly Pro Xaa Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly			
145	150	155	160
Pro Gly His Xaa Leu Gln Leu His Asp Xaa Xaa Arg Ser Leu Val Val			
	165	170	175
Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Xaa Xaa Xaa Pro Ile Pro			
180	185	190	
Ser Ala Phe Xaa Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg			
195	200	205	
Gly His Phe Val Xaa Gln Asp Thr Xaa Glu Cys Gln Val Ala Glu Val			
210	215	220	
Xaa Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser Xaa Xaa			
225	230	235	240
Xaa Xaa Arg Xaa Gln Ala Gln Ser Xaa Asn Xaa Gly Leu Asp Phe Gln			
	245	250	255
Xaa Xaa Gln Xaa Val Lys Lys Leu Xaa Glu Pro Pro Pro Xaa Gly Xaa			
	260	265	270
Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser			
275	280	285	

Pro Ala Gln Xaa Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Xaa Xaa Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Xaa Leu Leu Ala Lys Gly Ser Xaa Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Xaa
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Xaa Asp Lys Thr
 370 375 380

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 385 390 395 400

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 405 410 415

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 420 425 430

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 435 440 445

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 450 455 460

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 465 470 475 480

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 485 490 495

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 500 505 510

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 515 520 525

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

530 535 540
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 545 550 555 560

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

<210> 118
 <211> 1140
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 118
 gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
 agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagtctc tgctggcttt cgctgaacag 120
 cgggccagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180
 gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac 240
 ggccacagat ctatgaacct ctgtctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
 ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac 360
 gtgaccagac tigtgttacgt gacctccacc gaccacggca gaaactggtc tagccctaga 420

 gatctgaccg acgccgccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc 480
 cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggtgcc tgcctacgcc 540
 tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac 600
 gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag 660
 gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg 720
 agattcagag tgcaggccca gagcaciaac gacggcctgg atttccaaga gagccagctg 780
 gtcaagaaac tgggtggaacc tcttccaacc ggtgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840

 tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca ccccacacac 900

agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctcctgc tctgaggct 960
 tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
 ggacacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggtgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
 gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggccttc cagccgagta cctgcctcaa 1140

<210> 119

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(45)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (107)..(108)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (125)..(126)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (150)..(150)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (164)..(164)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (170)..(171)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (187)..(189)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (196)..(196)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (213)..(213)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (217)..(217)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (225)..(225)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (239)..(242)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (244)..(244)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (249)..(249)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (251)..(251)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (257)..(258)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (260)..(260)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (265)..(265)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (270)..(270)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (272)..(272)
<223> Any amino acid
<220><221> MOD_RES

<222> (292)..(292)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (325)..(325)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (352)..(352)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<400> 119

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Xaa Xaa Asp Glu His

35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Xaa Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

50 55 60

Gln Val Gln Trp Xaa Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Xaa Leu Xaa

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

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

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

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

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

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Xaa

340

345

350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr

355

360

365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

370

375

380

<210> 120

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221

> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (187)..(187)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (242)..(242)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (301)..(302)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (332)..(332)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (363)..(363)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (365)..(365)

<223> Any amino acid

<400> 120

Xaa Ala Ser Leu Pro Xaa Leu Gln Xaa Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Xaa Thr His

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Xaa Gln Thr Gly

 85 90 95

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

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Xaa Phe Xaa Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 121

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 122

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 122

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His

35 40 45

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

50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

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

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

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

 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Phe Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 385 390 395 400

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 405 410 415

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

420 425 430
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 435 440 445
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

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

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

 580 585 590
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 595 600 605
 Ser Pro Gly Lys
 610
 <210> 124
 <211> 1836
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 124

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac 60
agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagtctc tgctggcttt cgctgaacag 120

cgggccagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac 180
gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac 240
ggccacagat ctatgaacce ctgtctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg 300
ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac 360
gtgaccagac tigtttacgt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga 420
gatctgaccg acgccccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttga 480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtgtgcc tgcctacgcc 540

tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ccttctgctt tctgagccac 600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat tctgtggccc aggacacact ggaatgccag 660
gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg 720
agattcagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg attccaaga gagccagctg 780
gtcaagaaac tgggtgaacc tctccaacc ggtgtcagg gaagcgtgat cagctttcca 840
tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac 900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgagget 960

tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg 1020
ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa 1080
gagatcgtgt tctgatgtt cacctgaag caggcctttc cagccgagta cctgectcaa 1140
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 1200
gggggaccgt cagtcttct ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1260
acctctgagg tccatgcgt ggtgtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1320
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1380

tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1440
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1500
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtct acacctgcc cccatcccgg 1560
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tactgcctgg tcaaaggett ctatcccagc 1620
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1680
ccctgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagca agctaccgt ggacaagagc 1740

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800

tacacgcaga agagcctaag cttgtctccg ggtaaa 1836

<210> 125

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 125

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15

Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Arg Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45

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

 50 55 60

Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

610

<210> 126

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln
 370 375 380

<210> 127

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 127

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60

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

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

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

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

 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 545 550 555 560

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

Ser Pro Gly Lys
 610

<210> 128

<211> 617

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 128

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys Lys Asp Glu His
 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His
 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr
 115 120 125
 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 385 390 395 400
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 405 410 415
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 420 425 430
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 435 440 445
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 450 455 460
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 465 470 475 480
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 485 490 495
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 500 505 510
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 515 520 525
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 530 535 540
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 545 550 555 560
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 565 570 575
 Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 580 585 590
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 595 600 605
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615

<210> 129

<211> 1836

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 129

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac	60
agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagtctc tgctggcttt cgctgaacag	120
cggcggagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac	180
gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac	240
ggccacagat ctatgaacce ctgtcctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg	300
ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gacgagcagc agctgcagac aagagccaac	360
gtgaccagac tgtgttacgt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga	420
gatctgaccg acgccccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc	480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggcgc tgcctacgcc	540
tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac	600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttctgtggccc aggacacact ggaatgccag	660
gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtctgtgacc tgaacgccag atctcacctg	720
agattcagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg atttccaaga gagccagctg	780
gtcaagaaac tgggtggaacc tcttccaacc ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca	840
tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac	900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgaggct	960
tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg	1020
ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa	1080
gagatcgtgt tctgatgtt cacctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa	1140
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	1200
gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg	1260
acctctgagg tcacatgctt ggtgtgggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	1320
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1380
tacccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1440
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1500

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtct acaccctgcc cccatcccgg 1560
 gaggatga ccaagaacca ggtcagcctg tactgcctgg tcaaaggctt ctatcccage 1620
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1680
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagca agtcaccgt ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800
 tacacgcaga agacctaag cttgtctccg ggtaaa 1836

<210> 130

<211> 854

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 130

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

 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly
 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln
 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr
 115 120 125

 Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140

Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160

Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175

Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190

Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205

Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220

Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240

Arg Phe Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255

Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270

Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285

Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300

Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320

Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335

Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350

Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365

Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser
 370 375 380

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

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

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

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

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

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

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

 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 770 775 780
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 785 790 795 800
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 805 810 815
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 820 825 830

 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 835 840 845
 Ser Cys Asp Lys Thr Ser
 850
 <210> 131
 <211> 2562
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 131

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac	60
agaattcccc ctctgctgta tctgccaggc cagcagtctc tgctggcttt cgctgaacag	120
cgcgaggagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac	180
gcccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcaggc tagactggac	240
ggccacagat ctatgaacct ctgtctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg	300
ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac	360
gtgaccagac tigtttacgt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga	420
gatctgaccg acgccccat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc	480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggcgc tgcctacgcc	540
tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac	600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttctgtggccc aggacacact ggaatgccag	660
gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtctgtgacc tgaacgccag atctcacctg	720
agattcagag tgcaggccca gagcacaac gacggcctgg atttccaaga gagccagctg	780
gtcaagaaac tgggtggaacc tcttccaacc ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca	840
tctcctagaa gcggccctgg ctctctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac	900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctctgc tctgaggct	960
tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg	1020
ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggctgtctgt acgaggccaa cgactacgaa	1080
gagatcgtgt tectgatgtt caccetgaag caggcctttc cagccgagta cetgcctcaa	1140
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	1200
gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	1260
acctctgagg teacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	1320
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1380
tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1440
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1500
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtct acacctgcc cccatcccgg	1560
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatcccagc	1620
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct	1680

cccgtgctgg aciccgacgg ctcttcttc ctctatagca agctcacctg ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800
 tacacgcaga agagcctaag cttgtctccg ggtaaaggag gcggaggatc tggcggaggt 1860

ggaagtggcg gaggcggatc tcaggttcag ctggtgcagt ctggcgtgga agtgaagaaa 1920
 cctggggcca gcgtgaaggt gtctgtaaa gccagcggct acacctttac caactactac 1980
 atgtactggg tccgacaggc cccaggccaa ggacttgaat ggatgggagg catcaacccc 2040
 agcaacggcg gcaccaactt caacgagaag ttcaagaaca gagtgaccct gaccaccgac 2100
 agcagcacca ccacagccta catggaactg aagtcctgc agttcgacga caccgccgtg 2160
 tactactgcg ccagacggga ctacagattc gacatgggct tcgactattg gggccagggc 2220
 accaccgtga cagtctcttc tgctagcacc aaggcccat ccgtcttccc cctggcaccc 2280

tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc 2340
 cccgaaccgg tgacggtgct ctggaactca ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc 2400
 ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 2460
 agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 2520
 gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt gacaaaacta gc 2562

<210> 132

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr Ser

225

<210> 133

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 133

caggttcagc tgggtgcagtc tggcgtggaa gtgaagaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tctgtaaag ccagcggcta cacctttacc aactactaca tgtactgggt ccgacaggcc 120

ccaggccaag gacttgaatg gatggcggc atcaacccca gcaacggcgg caccaacttc 180

aacgagaagt tcaagaacag agtgaccctg accaccgaca gcagcaccac cacagcctac 240

atggaactga agtccctgca gttcgacgac accgccgtgt actactgcbc cagacgggac 300
 tacagattcg acatgggctt cgactattgg ggccagggca ccaccgtgac agtctcttct 360
 gctagcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 420
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgcc 480

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 540
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
 aaatctgtg acaaaaactag c 681

<210> 134

<211> 845

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 134

Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val Phe Gln Ser Gly

1 5 10 15
 Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Pro Gly Gln Gln

 20 25 30
 Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Arg Ser Lys Lys Asp Glu His

 35 40 45
 Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Gly Thr His

 50 55 60
 Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp

65 70 75 80
 Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp Glu Gln Thr Gly

 85 90 95
 Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln Val Thr Glu Gln

 100 105 110
 Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu Cys Tyr Val Thr

 115 120 125

Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg Asp Leu Thr Asp
 130 135 140
 Ala Ala Ile Gly Pro Ala Tyr Arg Glu Trp Ser Thr Phe Ala Val Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly His Cys Leu Gln Leu His Asp Arg Ala Arg Ser Leu Val Val
 165 170 175
 Pro Ala Tyr Ala Tyr Arg Lys Leu His Pro Lys Gln Arg Pro Ile Pro
 180 185 190
 Ser Ala Phe Cys Phe Leu Ser His Asp His Gly Arg Thr Trp Ala Arg
 195 200 205
 Gly His Phe Val Ala Gln Asp Thr Leu Glu Cys Gln Val Ala Glu Val
 210 215 220
 Glu Thr Gly Glu Gln Arg Val Val Thr Leu Asn Ala Arg Ser His Leu
 225 230 235 240
 Arg Phe Arg Val Gln Ala Gln Ser Thr Asn Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 245 250 255
 Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro Pro Thr Gly Cys
 260 265 270
 Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser Gly Pro Gly Ser
 275 280 285
 Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His Ser Trp Gln Arg
 290 295 300
 Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala Ala Tyr Ser Asp
 325 330 335
 Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro Leu Phe Gly Cys
 340 345 350
 Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe Leu Met Phe Thr
 355 360 365
 Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln Glu Pro Lys Ser

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
 625 630 635 640

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val
 645 650 655

Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 660 665 670

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly
 675 680 685

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 690 695 700

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 705 710 715 720

His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 725 730 735

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 740 745 750

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 755 760 765

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 770 775 780

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 785 790 795 800

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 805 810 815

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 820 825 830

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 835 840 845

<210> 135
 <211> 2535
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 135

gatgcatctc tgccttacct gcagaaagaa agcgtgttcc agtctggcgc ccacgcctac	60
agaattcccc ctctgctgta tctgccagge cagcagcttc tgctggcttt cgctgaacag	120
cggcggagca agaaggatga gcacgccgaa ctgatcgtgc tgcggagagg cgattacgac	180
gccggcacac atcaggtgca gtggcaggct caagaggtgg tggctcagge tagactggac	240
ggccacagat ctatgaacc ctgtcctctg tacgatgaac agaccggcac actgtttctg	300
ttctttatcg ctatccccgg ccaagtgacc gagcagcagc agctgcagac aagagccaac	360
gtgaccagac tgtgttacgt gacctccacc gaccacggca gaacctggtc tagccctaga	420
gatctgaccg acgccgcat cggacctgcc tatagagagt ggtccacctt cgccgttggc	480
cctggacact gtctccagct gcacgacagg gctagatctc tgggtggcgc tgctacgcc	540
tatagaaagc tgcaccccaa acagcggcct attcctagcg ctttctgctt tctgagccac	600
gatcacggca ggacatgggc cagaggacat ttcgtggccc aggacacact ggaatgccag	660
gtggccgaag tggaaaccgg cgagcagaga gtcgtgacct tgaacgccag atctcacctg	720
agattcagag tgcaggccca gagcacaac gagggcctgg attccaaga gagccagctg	780
gtcaagaaac tgggtggaacc tctccaacc ggctgtcagg gaagcgtgat cagctttcca	840
tctcctagaa gcggccctgg ctctcctgct cagtggctgc tgtatacaca cccacacac	900
agctggcaga gagccgatct gggcgcctac ctgaatccta gacctcctgc tctgaggct	960
tggagcgaac ctgttctgct ggccaagggc agcgtgcct acagcgatct gcagtctatg	1020
ggcacaggcc ctgatggcag ccctctgttt ggtgtctctg acgaggccaa cgactacgaa	1080
gagatcgtgt tctgatggt caccctgaag caggcctttc cagccgagta cctgcctcaa	1140
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg	1200
gggggaccgt cagtcttct cttecccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	1260
accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	1320
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaacccgcg ggaggagcag	1380
tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1440
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1500
atctccaag ccaaaggga gcccccagaa ccacaggtct acacctgcc cccatcccgg	1560
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	1620

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1680
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagca agctcacctg ggacaagagc 1740
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1800
 tacacgcaga agagcctaag cttgtctccg ggtaaaggag gcggaggatc tggcggaggt 1860
 ggaagtggcg gaggcggatc tgagatcgtg ctgacacaga gccctgccac actgtcactg 1920

tctccaggcg agagagccac actgagctgt agagcttcta agggcgtgtc caccagcggc 1980
 tactcttacc tgactggta tcagcagaag cccggccagg ctcttagact gctgatctac 2040
 ctggccagct acctggaag cggagtgcct gctagattca gcggctctgg ctctggcacc 2100
 gacttcaccc tgacaatcag cagcctggaa cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag 2160
 cacagcagag atctgccct gacatttggc ggaggcacca aggtggaat caagcgtacg 2220
 gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 2280
 gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 2340

gtggataacg cctccaatc gggtactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 2400
 gacagcacct acagcctcag cagcacctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 2460
 aaagtctacg cctcggaagt caccatcag ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 2520
 aacaggggag agtgt 2535

<210> 136

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 435 440 445

<210> 137

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 137

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

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

50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 138

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 138

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

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

<210> 139

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 139

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110

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

 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

 195 200 205

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

210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 140

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

330

<210> 141

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 141

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110

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

 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 143

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

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

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

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

<210> 144

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 144

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

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

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

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

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

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 145

<211> 864

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 145

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys

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

85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

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

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

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

 340 345 350
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Gly Ser Asp Ala Ser Leu Pro Tyr Leu Gln Lys Glu Ser Val
 485 490 495

Phe Gln Ser Gly Ala His Ala Tyr Arg Ile Pro Ala Leu Leu Tyr Leu
 500 505 510

Pro Gly Gln Gln Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Gln Arg Ala Ser Lys
 515 520 525

Lys Asp Glu His Ala Glu Leu Ile Val Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Asp
 530 535 540

Ala Gly Thr His Gln Val Gln Trp Gln Ala Gln Glu Val Val Ala Gln
 545 550 555 560

Ala Arg Leu Asp Gly His Arg Ser Met Asn Pro Cys Pro Leu Tyr Asp
 565 570 575

Glu Gln Thr Gly Thr Leu Phe Leu Phe Phe Ile Ala Ile Pro Gly Gln
 580 585 590

Val Thr Glu Gln Gln Gln Leu Gln Thr Arg Ala Asn Val Thr Arg Leu
 595 600 605

Cys Tyr Val Thr Ser Thr Asp His Gly Arg Thr Trp Ser Ser Pro Arg

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

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

 725 730 735
 Leu Asp Phe Gln Glu Ser Gln Leu Val Lys Lys Leu Val Glu Pro Pro
 740 745 750
 Pro Thr Gly Cys Gln Gly Ser Val Ile Ser Phe Pro Ser Pro Arg Ser
 755 760 765
 Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gln Trp Leu Leu Tyr Thr His Pro Thr His
 770 775 780
 Ser Trp Gln Arg Ala Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Asn Pro Arg Pro Pro

 785 790 795 800
 Ala Pro Glu Ala Trp Ser Glu Pro Val Leu Leu Ala Lys Gly Ser Ala
 805 810 815
 Ala Tyr Ser Asp Leu Gln Ser Met Gly Thr Gly Pro Asp Gly Ser Pro
 820 825 830
 Leu Phe Gly Cys Leu Tyr Glu Ala Asn Asp Tyr Glu Glu Ile Val Phe
 835 840 845
 Leu Met Phe Thr Leu Lys Gln Ala Phe Pro Ala Glu Tyr Leu Pro Gln

 850 855 860

<210> 146

<211> 2598

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 146

```

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt aactcccag      60
gttcagctgg tgcagctctgg cgtggaagtg aagaaacctg gggccagcgt gaaggtgtcc    120
tgtaaagcca gcggctacac ctttaccaac tactacatgt actgggtccg acaggcccca    180
ggccaaggac ttgaatggat gggcggcatc aaccccagca acggcggcac caacttcaac    240

gagaagtcca agaacagagt gaccctgacc accgacagca gcaccaccac agcctacatg    300
gaactgaagt ccctgcagtt cgacgacacc gccgtgtact actgcgccag acgggactac    360
agattcgaca tgggcttcca ctattggggc cagggcacca ccgtgacagt ctcttctgct    420
agcaccaagg gccatccgt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc    480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcctgg    540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtctcagga    600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac    660

atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa    720
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg    780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctcccg gaccctgag    840
gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac    900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc    960
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag   1020
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa   1080

gccaaagggc agccccgaga accacaggtc tacaccctgc cccatcccg ggaggagatg   1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggt tctatcccag cgacatcgcc   1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg   1260
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag   1320
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg   1380
aagagcctaa gcttgtctcc gggtaaagga ggcggaggat ctggcggagg tggaaagtggc   1440

```

ggaggcggat ctgatgcatc tctgccttac ctgcagaaag aaagcgtgtt ccagtctggc 1500

gcccacgcct acagaattcc cgctctgctg tatctgccag gccagcagtc tctgctggct 1560

ttcgtgaae agcgggccag caagaaggat gagcacgccg aactgatcgt getgcggaga 1620

ggcgattacg acgccggcac acatcaggig cagtggcagg ctcaagaggt ggtggctcag 1680

gctagactgg acggccacag atctatgaac cctgtctctc tgtacgatga acagaccggc 1740

acactgtttc tgttctttat cgctatcccc ggccaagtga ccgagcagca gcagctgcag 1800

acaagagcca acgtgaccag actgtgttac gtgacctcca ccgaccacgg cagaacctgg 1860

tctagcccta gagatctgac cgacgccgcc atcggacctg cctatagaga gtggtccacc 1920

ttcgccgttg gacctggaca ctgtctccag ctgcacgaca gggctagatc tctggigggtg 1980

cctgcctacg cctatagaaa gctgcacccc aaacagcggc ctattcctag cgccttctgc 2040

tttctgagcc acgatcacgg caggacatgg gccagaggac atttcgtggc ccaggacaca 2100

ctggaatgcc aggtggccga agtggaaacc ggcgagcaga gagtctgtac cctgaacgcc 2160

agatctcacc tgagattcag agtgcaggcc cagagcacia acgacggcct ggatttcaa 2220

gagagccage tggtaagaa actggtggaa cctcctccaa cggctgtca ggggaagcgtg 2280

atcagctttc catctcctag aagcggccct ggctctctg ctcagtggct gctgtataca 2340

cacccacac acagctggca gagagccgat ctgggcgcct acctgaatcc tagacctcct 2400

gctcctgagg ctiggagcga acctgttctg ctggccaagg gcagcgtgc ctacagcgt 2460

ctgcagtcta tgggcacagg ccctgatggc agccctctgt ttggctgtct gtacaggcc 2520

aacgactacg aagagatcgt gttcctgatg ttcacctga agcaggcctt tccagccgag 2580

tacctgcctc aatagtga 2598

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

10xHis tag

<400> 147

His His His His His His His His His His

1 5 10

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(15)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Pro"
 repeating units

<400> 148

Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Gly Pro

1 5 10 15

<210> 149

<211> 25

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"
 repeating units

<400> 149

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 20 25

<210> 150

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 6xHis tag

<400> 150

His His His His His His

1

5