



등록특허 10-2759268



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월24일
(11) 등록번호 10-2759268
(24) 등록일자 2025년01월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7024728
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월03일
심사청구일자 2021년02월02일
- (85) 번역문제출일자 2017년09월01일
- (65) 공개번호 10-2017-0116067
- (43) 공개일자 2017년10월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/016424
- (87) 국제공개번호 WO 2016/126858
국제공개일자 2016년08월11일
- (30) 우선권주장
62/111,486 2015년02월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2011116755 A
US20100196394 A1

- (73) 특허권자
아남티스바이오, 아이엔씨.
미국 캘리포니아 92121 샌디에이고 워터리지 서클
10770 스위트 210
- (72) 발명자
준 헬렌 토니
미국 캘리포니아 92131 샌디에이고 카미니토 퍼드
리갈 9879
커리 마릴린
미국 캘리포니아 92131 샌디에이고 록 크릭 드라
이브 10440
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
리앤목특허법인

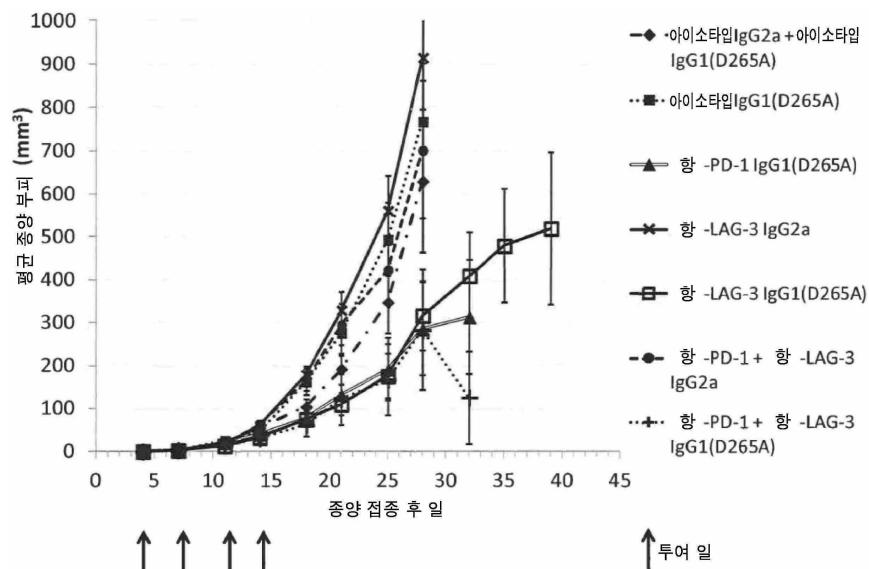
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3)에 대한 항체

(57) 요약

본 발명은 림프구 활성화 유전자-3(Lymphocyte Activation Gene-3: LAG-3)에 의해 인코딩되는 단백질에 결합하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드에 관한 것이다. 본 발명은 전술한 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 LAG-3 결합체를 제공한다. 본 발명은 또한 관련된 백터, 조성물, 및 LAG-3 저해에 대한 반응성 질병 또는 질환, 예컨대 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위해 LAG-3-결합체를 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/524 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/90 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

C07K 2319/32 (2013.01)

(72) 발명자

바워즈 피터

미국 캘리포니아 92131 샌디에이고 스프루스 그로
브 애비뉴 10424

킹 데이비드 제이.

미국 캘리포니아 92024 엔시니타스 콜 랜치 로드
310

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 88인 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 영역, 또는 적어도 서열번호 88에서의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3; 및

서열번호 182인 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 영역, 또는 적어도 서열번호 182에서의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3

를 포함하는, 림프구 활성화 유전자-3(Lymphocyte Activation Gene-3: LAG-3)의 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

청구항 2

서열번호 88을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 영역; 및

서열번호 182를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는,

림프구 활성화 유전자-3(LAG-3) 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 LAG-3 항체 또는 항원-결합 항체 단편은 IgG4 아이소타입인 것인 LAG-3 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 따른 LAG-3 항체 또는 항원-결합 항체 단편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암 또는 감염성 질환 치료용 약학 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 암이 흑색종, 신세포암(renal cell carcinoma), 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 침샘암, 전립선암, 췌장암, 또는 머켈세포암종(Merkel cell carcinoma)인 약학 조성물.

청구항 7

청구항 4에 있어서, 상기 감염성 질환이 바이러스 또는 박테리아에 의한 것인 약학 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 바이러스는 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus: HIV), 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus: RSV), 인플루엔자 바이러스, 뎅기열 바이러스(dengue virus), 또는 B형간염바이러스(hepatitis B virus: HBV)인 것인 약학 조성물.

청구항 9

청구항 1 또는 2에 따른 LAG-3 항체 또는 항원-결합 항체 단편을 인코딩하는 단리된 핵산.

청구항 10

청구항 9의 단리된 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 11

청구항 10의 벡터를 포함하는 단리된 세포.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본원과 동시에 제출되고 다음과 같이 확인된 컴퓨터-판독 가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열 목록은 전체로 본 원에 참고문헌으로 포함된다: 2016년 2월 2일에 생성된 "723163_ST25.TXT,"라는 이름의 182,600 Byte ASCII (Text) 파일.

배경 기술

[0002]

CD223으로도 알려진, 림프구 활성화 유전자-3(Lymphocyte Activation Gene-3: LAG-3)은 면역글로불린 대가족 유전자군(supergene family)의 구성원이고 구조적 및 유전적으로 CD4와 연관되어 있다. LAG-3은 T-세포, B 세포, 자연살생세포(NK cells) 및 형질세포모양 수지상 세포(plasmacytoid dendritic cells: pDCs) 상에서 발현된다. CD4와 같이, LAG-3은 MHC 클래스 II 분자와 상호작용하는 것으로 증명되어 왔으나(Baixeras et al., *J. Exp. Med.*, 176: 327-337 (1992)), 구별되는 위치에 결합한다(Huard et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94(11): 5744-5749 (1997)). 특히, 예를 들어, LAG-3 면역글로불린 융합 단백질(sLAG-3Ig)은 LAG-3을 통해서 세포 표면 상의 MHC 클래스 II에 직접적으로 그리고 특이적으로 결합한다(Huard et al., *Eur. J. Immunol.*, 26: 1180-1186 (1996)).

[0003]

LAG-3은 T-세포 활성화 후에 상향 조절되고, T-세포 기능 뿐만 아니라 T-세포 항상성을 조절한다(Sierro et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 15(1):91-101 (2011)). 항-LAG-3 항체의 첨가가 증가된 T-세포 증식, CD25 와 같은 활성화 항원의 더 높은 발현, 및 인터페론-감마 및 인터루킨-4와 같은 사이토카인의 더 높은 농도를 유도하는 항원-특이적 T-세포 반응의 인 비트로 연구에서 증명된 바와 같이, LAG-3/MHC 클래스 II 상호작용은 CD4+ T 림프구의 항원-의존성 자극의 하향-조절에서 역할을 할 수 있다(Huard et al., *Eur. J. Immunol.*, 24: 3216-3221 (1994)). 인 비트로 및 인 비보 모두에서, CD4+CD25+조절 T-세포(Treg)는 또한 활성화시 LAG-3을 발현하는 것으로 나타났고 LAG-3에 대한 항체는 유도된 Treg 세포에 의한 억제를 저해하며, 이는 LAG-3이 Treg 세포의 억제자 활성에 기여함을 제시한다(Huang et al. *Immunity*, 21: 503-513 (2004)). 또한, LAG-3은 조절 T-세포에 의해 T-세포-의존성 및 비의존성 메커니즘 모두에서 T-세포 항상성을 음성적으로 조절하는 것으로 나타났다(Huang et al. *Immunity*, 21: 503-513 (2004)).

[0004]

아네르기(anergic)이거나 또는 손상된 기능을 나타내는 통상적인 T-세포의 서브세트(subset)는 LAG-3을 발현하고, LAG-3+ T-세포는 종양 위치 및 만성 바이러스성 감염 동안 풍부하다. 그러나, LAG-3 녹아웃 마우스가 정상의 바이러스-특이적 CD4+ 및 CD8+ T-세포 반응을 나타내고, LAG-3에 대한 비-필수적 역할을 제시하지만, LAG-3 차단과 조합한 PD-1/Pd-L1 경로의 차단은 PD-L1 차단 단독과 비교하여 바이러스성 조절을 향상시켰다(Blackburn et al., *Nat. Immunol.*, 10: 29-37 (2009); and Richter et al., *Int. Immunol.*, 22: 13-2 (2010)).

[0005]

인 비보에서 형질전환 CD8+ T-세포가 비반응성/아네르기성이 되도록 만든 자가관용(self-tolerance)/종양 마우스 모델에서, CD8+ T-세포에서의 LAG-3 차단 또는 결함은 종양 위치에서 T-세포 증식, T-세포 모집 및 작동자 기능을 향상시켰다(Grosso et al., *J. Clin. Invest.*, 117: 3383-92 (2007)).

[0006]

모노클로날 항체의 사용을 통한 것과 같은 LAG-3 활성의 저해는, 현재 전임상 연구에 기초한 바이러스성 감염 및 흑색종을 치료하는 치료적 시도로서 연구되고 있다. 예를 들어, Fc 부위에 융합된 가용성 huLAG-3의 첨가는 건강한 또는 암 환자의 PBMC에서 예컨대 인플루엔자 매트릭스 단백질 또는 흑색종 항원과 같은 바이러스 및 종양 항원에 대한 항원-특이적 T-세포의 증식을 향상시켰다(Casati et al., *J. Immunol.*, 180: 3782-3788 (2008)).

[0007]

LAG-3에 높은 친화력으로 결합하고 LAG-3 활성을 효과적으로 중화시키는 추가적인 LAG-3의 길항제(예를 들어, 항체)가 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008]

본 발명은 아미노산 서열 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Xaa1 Ile Xaa2 Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Xaa3 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa4 Gly Trp Ile Asp Xaa5 Xaa6 Asn Xaa7 Asp Ser Xaa8 Tyr Xaa9 Ser Lys Phe Xaa10 Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Xaa11 Thr Ala Tyr Met Xaa12 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Tyr Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser(서열번호

181)을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) Xaa1은 아스파라긴(Asn) 또는 세린(Ser), (b) Xaa2는 리신(Lys), 티로신(Tyr), 또는 아스파라긴(Asn), (c) Xaa3은 리신(Lys) 또는 글루타민(Gln), (d) Xaa4는 이소류신(Ile) 또는 메티오닌(Met), (e) Xaa5는 알라닌(Ala) 또는 프롤린(Pro), (f) Xaa6은 글루탐산(Glu) 또는 메티오닌(Met), (g) Xaa7은 글리신(Gly), 아스파라긴(Asn), 또는 아스파르트산(Asp), (h) Xaa8은 글루탐산(Glu) 또는 글루타민(Q), (i) Xaa9는 알라닌(Ala) 또는 세린(Ser), (j) Xaa10은 글루타민(Gln) 또는 아르기닌(Arg), (k) Xaa11은 아스파르트산(Asp) 또는 아스파라긴(Asn), 및 (l) Xaa12는 글루탐산(Glu) 또는 리신(Lys)이다.

[0009] 본 발명은 아미노산 서열 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Xaa1 Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Xaa2 Cys Xaa3 Val Tyr Gly Gly Xaa4 Phe Xaa5 Gly Tyr Trp Xaa6 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Xaa7 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Xaa8 Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Xaa9 Ser Leu Lys Leu Xaa10 Xaa11 Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa12 Arg Glu Gly Xaa13 Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser(서열번호 35)을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) Xaa1은 아르기닌(Arg) 또는 글리신(Gly), (b) Xaa2는 트레오닌(Thr) 또는 이소류신(Ile), (c) Xaa3은 트레오닌(Thr) 또는 알라닌(Ala), (d) Xaa4는 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (e) Xaa5는 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (f) Xaa6은 세린(Ser) 또는 이소류신(Ile), (g) Xaa7은 글리신(Gly) 또는 아르기닌(Arg), (h) Xaa8은 세린(Ser) 또는 아스파라긴(Asn), (i) Xaa9는 페닐알라닌(Phe) 또는 류신(Leu), (j) Xaa10은 아스파라긴(Asn) 또는 세린(Ser), (k) Xaa11은 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (l) Xaa12는 알라닌(Ala) 또는 발린(Val), 및 (m) Xaa13은 아스파르트산(Asp) 또는 아스파라긴(Asn)이다.

[0010] 본 발명은 서열번호 190 또는 191을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 추가로 제공한다.

[0011] 본 발명은 아미노산 서열 Asp Xaa1 Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Xaa2 Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Xaa3 Xaa4 Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Xaa Xaa Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Xaa Gln Ser Thr Xaa Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr(서열번호 57)을 포함하는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) Xaa1은 발린(Val) 또는 이소류신(Ile), (b) Xaa2는 시스테인(Cys) 또는 세린(Ser), (c) Xaa3은 글리신(Gly) 또는 세린(Ser), (d) Xaa4는 아스파라긴(Asn) 또는 아스파르트산(Asp), (e) Xaa5는 리신(Lys), 글리신(Gly), 아스파라긴(Asn), 세린(Ser), 또는 류신(Leu), (f) Xaa6은 발린(Val) 또는 이소류신(Ile), (g) Xaa7은 세린(Ser), 알라닌(Ala), 또는 글리신(Gly), 및 (h) Xaa8은 히스티딘(His) 또는 티로신(Tyr)이다.

[0012] 본 발명은 아미노산 서열 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Xaa6 Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val(서열번호 89)을 포함하는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) 상기 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 은 결실되거나(deleted) 또는 Tyr-Asp-Ala-Ser-Asn이고, (b) Xaa6은 트레오닌(Thr) 또는 이소류신(Ile)이다.

[0013] 본 발명은 또는 서열번호 196 또는 197을 포함하는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기된 면역글로불린 폴리펩티드를 인코딩하는 단리 또는 정제된 핵산 서열, 이러한 핵산 서열을 포함하는 벡터, 상기된 면역글로불린 폴리펩티드를 포함하는 LAG-3 결합체, 이러한 LAG-3 결합체를 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산 서열을 포함하는 벡터, 이러한 벡터를 포함하는 단리된 세포, 이러한 LAG-3 결합체 또는 이러한 벡터와 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 및 이러한 조성물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계에 의한 포유동물에서 암 또는 감염성 질환의 치료 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1A는 Colon26 결장 선암종 세포가 이식되고 표시된 항체가 주입된 마우스에서 시간에 따른 평균 종양 부피의 그래프이다. 도면 내의 각각의 데이터 플롯은 표시된 처리 군을 지칭한다.

도 1B는 Colon26 결장 선암종 세포가 이식되고 표시된 항체가 주입된 마우스의 3개의 처리 군에서 개별 동물의 시간에 따른 종양 부피의 그래프이다. 도면 내의 각각의 데이터 플롯은 처리 군에서 개별 동물을 지칭한다.

도 2A는 항 PD-1 또는 항-LAG-3 항체의 다양한 농도에서의 혼합 림프구 반응(mixed lymphocyte reaction: MLR) 분석법에서 CD4+ T-세포에 의한 IL-2 분비를 나타낸다.

도 2B는 수지상 세포에 노출되기 전(나이브) 또는 이후에(24, 48, 및 72 시간) CD4+ T-세포 상 LAG-3 및 PD-1 발현을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 및/또는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 또는 이들의 단편(예컨대 항원결합 단편)을 제공한다. 본원에서 사용된, 용어 "면역글로불린" 또는 "항체"는 박테리아나 바이러스와 같은 이질적인 이물질을 식별하고 중화하기 위해 면역 체계에서 사용되는 단백질 또는 다른 신체 체액에서 발견되는 단백질을 지칭한다. 폴리펩티드는 이의 자연 환경으로부터 제거된다는 점에서 "단리"되어있다. 바람직한 구현예에서, 면역글로불린 또는 항체는 하나 이상의 상보성 결정 부위(complementarity determining region: CDR)를 포함하는 단백질이다. CDR은 항체의 "초가변부위(hypervariable region)"를 형성하고, 이는 항원 결합에 책임이 있다(하기에 추가적으로 논의함). 전체 면역글로불린은 전형적으로 네 개의 폴리펩티드로 구성된다: 중쇄(H) 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카페 및 경쇄(L) 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카페. 각각의 중쇄는 하나의 N-말단 가변(V_H) 부위 및 세 개의 C-말단 불변(C_H1, C_H2, 및 C_H3) 부위를 함유하고, 각각의 경쇄는 하나의 N-말단 가변(V_L) 부위 및 하나의 C-말단 불변(C_L) 부위를 함유한다. 항체의 경쇄는 그들의 불변 영역의 아미노산 서열을 기초로, 카페(κ) 또는 람다(γ)의 두 가지 구별되는 유형 중 하나에 해당할 수 있다. 전형적 면역글로불린에서, 각각의 경쇄는 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되고, 두 개의 중쇄는 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 경쇄 가변 부위는 중쇄의 사변 부위에 정렬되고, 경쇄 불변 부위는 중쇄의 첫번째 불변 부위에 정렬된다. 중쇄의 나머지 불변 부위는 서로 정렬된다.

[0017] 경쇄 및 중쇄의 각각의 쌍의 가변 부위는 항체의 항원 결합 위치를 형성한다. V_H 및 V_L 부위는 네 개의 프레임워크(FW 또는 FR) 부위를 포함하는 각각의 부위를 갖는 동일한 일반 구조를 갖는다. 본원에 사용된 용어 "프레임워크 부위(framework region)"는, 초가변 또는 상보성 결정 부위(CDRs) 사이에 위치한 가변 부위 내에 상대적으로 보존된 아미노산 서열을 지칭한다. 각각의 가변 영역에는 네 개의 프레임워크 부위가 존재하고, FR1, FR2, FR3 및 FR4로 지정된다. 프레임워크 부위는 가변 부위의 구조적 프레임워크를 제공하는 β 시트를 형성한다(예를 들어, C.A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001) 참조).

[0018] 프레임워크 부위는 세 개의 상보성 결정 부위(CDRs)에 의해 연결된다. 상기 기술된 바와 같이, CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 공지된 세 개의 CDR은 항체의 "초가변부위"를 형성하고, 항원 결합에 책임이 있다. CDR은, 프레임워크 부위에 의해 형성되는 베타-시트 구조를 연결하는, 그리고 일부의 경우에는 일부를 구성하는, 루프를 형성한다. 경쇄 및 중쇄의 불변 부위가 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 연관되지 않은 반면, 불변 부위는 가변 부위의 방향에 영향을 줄 수 있다. 불변 부위는 또한 작동자 문자 및 세포와의 상호작용을 통해서 항체-의존성 보체-매개된 용혈 또는 항체-의존성 세포성 독성과 같은 다양한 작동자 기능을 나타낸다.

[0019] 본 발명의 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 바람직하게 림프구 활성화 유전자-3(Lymphocyte Activation Gene-3: LAG-3)(본원에서 "LAG-3 단백질"로도 지칭됨)에 의해 인코딩되는 단백질에 결합한다. 상기 논의된 바와 같이, LAG-3은 T-세포 기능 및 항상성을 조절하는 498 아미노산 단백질이다(Triebel et al., *J. Exp. Med.*, 171(5): 1393-1405 (1990); 및 Triebel F., *Trends Immunol.*, 24(12): 619-22 (2003)). LAG-3은 면역글로불린 대가족유전자군의 구성원이고 구조적으로 그리고 유전적으로 CD4와 연관되어 있다. LAG-3의 세포질내의 부위는 LAP으로 지칭되는 단백질과 상호작용하는 것으로 나타났고, CD3/TCR 활성화 경로의 하향조절에 연관된 신호 전달 문자로 생각된다(Iouzalen et al., *Eur. J. Immunol.*, 31: 2885-2891 (2001)). 또한, CD4+CD25+ 조절 T-세포(Treg)는 인 비트로 및 인 비보 모두에서, 활성화시 LAG-3 및 유도된 Treg 세포에 의한 억제를 저해하는 LAG-3에 대한 항체를 발현하는 것으로 나타났고, LAG-3이 Treg 세포의 활성 억제자로 기여함을 제시한다(Huang et al., *Immunity*, 21: 503-513 (2004)). 그러나, 최근의 연구는 CD4+ T-세포 상의 LAG-3 발현이 Treg를 더 억제성으로 만들기보다는 그들이 Treg에 의해 억제되기 더 쉬운 것으로 만든다고 제시한다(Huang et al., *Immunity*, 21: 503-513 (2004) 참조). 특정 환경에서, LAG-3은 또한 면역자극 효과를 갖는 것으로 나타났다(예를 들어, Prigent et al., *Eur. J. Immunol.*, 29: 3867-3876

(1999)); El Mir and Triebel, *J. Immunol.*, 164: 5583-5589 (2000)); 및 Casati et al., *Cancer Res.*, 66: 4450-4460 (2006) 참조). 본 발명의 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 본 발명의 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 LAG-3에 결합하는 물질 및 또다른 항원을 형성할 수 있고, "이중 반응성(dual reactive)" 결합체(예를 들어, 이중 결합성 항체)를 야기한다. 예를 들어, 물질은 LAG-3 및 예를 들어, PD-1(programmed death 1) 및/또는 TIM-3(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3 protein)과 같은 또다른 면역 체계의 음성 조절자에 결합할 수 있다.

[0020] LAG-3에 결합하는 항체, 및 이의 성분은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 미국 특허출원공보 2010/0233183, 2011/0150892, 및 2014/0093511 참조). 항-LAG-3 항체는 또한 예를 들어, Abcam (Cambridge, MA), 및 R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN)와 같은 기원으로부터 상업적으로 이용가능하다.

[0021] 본 발명은 아미노산 서열 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Xaa1 Ile Xaa2 Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Xaa3 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa4 Gly Trp Ile Asp Xaa5 Asn Xaa7 Asp Ser Xaa8 Tyr Xaa9 Ser Lys Phe Xaa10 Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Xaa11 Thr Ala Tyr Met Xaa12 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser (서열번호 181)을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) Xaa1은 아스파라긴(Asn) 또는 세린(Ser), (b) Xaa2는 리신(Lys), 티로신(Tyr), 또는 아스파라긴(Asn), (c) Xaa3은 리신(Lys) 또는 글루타민(Gln), (d) Xaa4는 이소류신(Ile) 또는 메티오닌(Met), (e) Xaa5는 알라닌(Ala) 또는 프롤린(Pro), (f) Xaa6은 글루탐산(Glu) 또는 메티오닌(Met), (g) Xaa6은 글리신(Gly), 아스파라긴(Asn), 또는 아스파르트산(Asp), (h) Xaa8은 글루탐산(Glu) 또는 글루타민(Q), (i) Xaa9는 알라닌(Ala) 또는 세린(Ser), (j) Xaa10은 글루타민(Gln) 또는 아르기닌(Arg), (k) Xaa11은 아스파르트산(Asp) 또는 아스파라긴(Asn), 및 (l) Xaa12는 글루타민 (Gln) 또는 리신(Lys)이다.

[0022] 또다른 양태에서, 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Xaa1 Ile Xaa2 Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Xaa3 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa4 Gly Trp Ile Asp Xaa5 Glu Asn Xaa6 Asp Ser Glu Tyr Xaa7 Ser Lys Phe Xaa8 Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Xaa9 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser (서열번호 1)을 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성되고, 여기서 (a) Xaa1은 아스파라긴(Asn) 또는 세린(Ser), (b) Xaa2는 리신(Lys), 티로신(Tyr), 또는 아스파라긴(Asn), (c) Xaa3은 리신(Lys) 또는 글루타민(Gln), (d) Xaa4는 이소류신(Ile) 또는 메티오닌(Met), (e) Xaa5는 알라닌(Ala) 또는 프롤린(Pro), (f) Xaa6은 글리신(Gly), 아스파라긴(Asn), 또는 아스파르트산(Asp), (g) Xaa7은 알라닌(Ala) 또는 세린(Ser), (h) Xaa8은 글루타민(Gln) 또는 아르기닌(Arg), 및 (i) Xaa9는 아스파르트산(Asp) 또는 아스파라긴(Asn)이다.

[0023] 일 구현예에서, 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 182, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 또는 서열번호 186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성된다.

[0024] 본 발명은 또한 아미노산 서열 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Xaa1 Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Xaa2 Cys Xaa3 Val Tyr Gly Gly Xaa4 Phe Xaa5 Gly Tyr Tyr Trp Xaa6 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Xaa7 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Xaa8 Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Xaa9 Ser Leu Lys Leu Xaa10 Xaa11 Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa12 Arg Glu Gly Xaa13 Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser (서열번호 35)을 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성되는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) Xaa1은 (Arg) 또는 글리신(Gly), (b) Xaa2은 트레오닌(Thr) 또는 이소류신(Ile), (c) Xaa3은 트레오닌(Thr) 또는 알라닌(Ala), (d) Xaa4는 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (e) Xaa5는 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (f) Xaa6은 세린(Ser) 또는 이소류신(Ile), (g) Xaa7은 글리신(Gly) 또는 아르기닌 (Arg), (h) Xaa8은 세린(Ser) 또는 아스파라긴(Asn), (i) Xaa9은 페닐알라닌(Phe) 또는 류신(Leu), (j) Xaa10은 아스파라긴(Asn)이다.

파라긴(Asn) 또는 세린(Ser), (k) Xaa11은 세린(Ser) 또는 페닐알라닌(Phe), (l) Xaa12는 알라닌(Ala) 또는 발린(Val), 및 (m) Xaa13은 아스파르트산(Asp) 또는 아스파라긴(Asn)이다.

[0025] 일 구현예에서, 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 또는 서열번호 56 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성된다.

[0026] 또다른 구현예에서, 서열번호 190 또는 191을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드가 제공된다. 이러한 폴리펩티드의 예는 서열번호 192-195 중 어느 하나를 포함하는 것을 포함한다.

[0027] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드가 서열번호 1-서열번호 56, 서열번호 182-186, 또는 서열번호 190-195 중 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성되는 경우, 폴리펩티드 내에 폴리펩티드에 물리적으로 영향을 주지 않는 추가적인 성분이(예를 들어, 정제 또는 분리를 가능하게 하는 비오틴과 같은 단백질 모이어티) 포함될 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드가 서열번호 1-서열번호 56 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 경우, 폴리펩티드는 임의의 추가적인 성분(즉, 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드에 내인성 이지 않은 성분)을 포함하지 않는다.

[0028] 본 발명은 서열번호 1-56 중 어느 하나에 대하여 90% 이상의 동일성(예를 들어, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일성)인 아미노산 서열을 포함하는 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 제공한다. 본원에 기술된 바와 같은 핵산 또는 아미노산 서열 "동일성"은 관심의 핵산 또는 아미노산 서열을 참고 핵산 또는 아미노산 서열과 비교함으로써 결정될 수 있다. 퍼센트 동일성은 관심 서열과 참고 서열을 가장 긴 서열의 길이(즉, 관심 서열 또는 참고 서열 중 길이가 긴 것)로 나눈 값과 같은(즉, 동일한) 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 수이다. 최적의 정렬을 얻고 2 이상의 서열 사이의 동일성을 계산하기 위한 다수의 수학적 알고리즘이 공지되어 있고 다수의 이용 가능한 소프트웨어 프로그램이 포함된다. 이러한 프로그램의 예는 LUSTAL-W, T-Coffee, 및 ALIGN(핵산 및 아미노산 서열의 정렬용), BLAST 프로그램(예를 들어, BLAST 2.1, BL2SEQ, 및 이들의 이후 버전들) 및 FASTA 프로그램(예를 들어, FASTA3x, FASTM, 및 SSEARCH)을 포함한다(서열 정렬 및 서열 유사성 검색용). 서열 정렬 알고리즘은 또한 예를 들어, Altschul et al., *J. Molecular Biol.*, 215(3): 403-410 (1990), Beigert et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(10): 3770-3775 (2009), Durbin et al., eds., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009), Soding, *Bioinformatics*, 21(7): 951-960 (2005), Altschul et al., *Nucleic Acids Res.*, 25(17): 3389-3402 (1997), 및 Gusfield, *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997)에 개시되어 있다.

[0029] 또다른 구현예에서, 본 발명은 아미노산 서열 Asp Xaa1 Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Xaa2 Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Xaa3 Xaa4 Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Xaa Xaa Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Xaa Gln Ser Thr Xaa Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr (서열 번호 57)을 포함하는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성되는 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서, (a) Xaa1은 발린(Val) 또는 이소류신(Ile), (b) Xaa2는 시스테인(Cys) 또는 세린(Ser), (c) Xaa3은 글리신(Gly) 또는 세린(Ser), (d) Xaa4는 아스파라긴(Asn) 또는 아스파르트산(Asp), (e) Xaa5는 리신(Lys), 글리신(Gly), 아스파라긴(Asn), 세린(Ser), 또는 류신(Leu), (f) Xaa6은 발린(Val) 또는 이소류신(Ile), (g) Xaa7은 세린(Ser), 알라닌(Ala), 또는 글리신(Gly), 및 (h) Xaa8은 히스티딘(His) 또는 티로신(Tyr)이다.

[0030] 또다른 구현예에서, 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 187, 서열번호 188, 또는 서열번호 189 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함, 이로 구성, 또는 이로 필수적으로 구성된다.

[0031] 본 발명은 아미노산 서열 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Xaa6 Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val (서열번호 89)을 포함, 이로 필수적으로 구성, 또는 이로 구성되는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 (a) 상기 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5는 결실되거나 또는 Tyr-Asp-Ala-Ser-Asn이고, (b) Xaa6은 트레오닌(Thr) 또는 이소류신(Ile)이다.

[0032] 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 Xaa6이 트레오닌(Thr) 또는 이소류신(Ile)인 경우, 서열번호 89의 49-53 위치에서 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5가 포함되거나 또는 결실될 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드가 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5를 포함하는 경우, Xaa1, Xaa2, Xaa3, Xaa4, 및 Xaa5 각각은 적절한 어떤 아미노산 잔기일 수 있다. 바람직하게, Xaa1은 티로신(Tyr), Xaa2는 아스파르트산(Asp), Xaa3은 알라닌(Ala), Xaa4는 세린(Ser), 및 Xaa5는 아스파라긴(Asn)이다. 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5를 포함하는 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드의 바람직한 아미노산 서열은 서열번호 90을 포함한다. 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드가 서열 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5를 결실할 경우, 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 바람직하게 아미노산 서열 서열번호 91 또는 서열번호 92를 포함한다.

[0033] 또 다른 구현예에서, 서열번호 196 또는 197을 포함하는 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공한다. 이러한 폴리펩티드의 예는 서열번호 198-200 중 어느 하나를 포함하는 서열을 포함한다.

[0034] 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드가 서열번호 57-서열번호 92, 서열번호 187-189, 또는 서열번호 196-200 중 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성되는 경우, 물질적으로 상기 폴리펩티드에 영향을 주지 않는 추가적인 성분(예를 들어, 정제 또는 분리를 가능하게 하는 비오텐과 같은 단백질 모이어티)이 폴리펩티드에 포함될 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드가 서열번호 57-서열번호 92 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 경우, 폴리펩티드는 임의의 추가적인 성분(즉, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드에 내인성이지 않은 성분)을 포함하지 않는다.

[0035] 본 발명은 서열번호 57-서열번호 92 중 어느 하나에 대하여 90% 이상 동일한(예를 들어, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한) 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 제공한다. 핵산 또는 아미노산 서열 "동일성"은 본원에 기술된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0036] 상기 기술된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 하나 또는 그 이상의 아미노산은 상이한 아미노산으로 대체되거나 치환될 수 있다. 아미노산 "대체(replacement)" 또는 "치환(substitution)"은 폴리펩티드 서열 내에서 주어진 위치 또는 잔기에서 하나의 아미노산이 동일한 위치 도는 잔기에서 다른 아미노산으로 대체되는 것을 지칭한다.

[0037] 아미노산은 "방향족" 또는 "지방족"으로 넓게 분류된다. 방향족 아미노산은 방향족 고리를 포함한다. "방향족" 아미노산의 예는 히스티딘(H 또는 His), 페닐알라닌(F 또는 Phe), 티로신(Y 또는 Tyr), 및 트립토판(W 또는 Trp)을 포함한다. 비-방향족 아미노산은 넓게 "지방족"으로 분류된다. "방향족" 아미노산의 예는 글리신(G 또는 Gly), 알라닌(A 또는 Ala), 발린(V 또는 Val), 류신(L 또는 Leu), 이소류신(I 또는 Ile), 메티오닌(M 또는 Met), 세린(S 또는 Ser), 트레오닌(T 또는 Thr), 시스테인(C 또는 Cys), 프롤린(P 또는 Pro), 글루탐산(E 또는 Glu), 아스파르트산(A 또는 Asp), 아스파라긴(N 또는 Asn), 글루타민(Q 또는 Gln), 리신(K 또는 Lys), 및 아르기닌(R 또는 Arg)을 포함한다.

[0038] 지방족 아미노산은 4개의 서브그룹으로 서브분류될 수 있다. "큰 지방족 비-극성 서브-그룹(large aliphatic non-polar sub-group)"은 발린, 류신, 및 이소류신을 포함한다. "지방족 약한-극성 서브-그룹(aliphatic slightly-polar sub-group)"은 메티오닌, 세린, 트레오닌, 및 시스테인을 포함한다. "지방족 극성/하전된 서브-그룹(aliphatic polar/charged sub-group)"은 글루탐산, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 및 아르기닌을 포함한다. "작은-잔기 서브-그룹(small-residue sub-group)"은 글리신 및 알라닌을 포함한다. 하전된/극성 아미노산의 그룹은 3개의 서브-그룹으로 서브분류될 수 있다: 리신 및 아르기닌을 포함하는 "양으로-하전된 서브-그룹(positively-charged sub-group)", 글루탐산 및 아스파르트산을 포함하는 "음으로-하전된 서브-그룹(negatively-charged sub-group)", 및 아스파라긴 및 글루타민을 포함하는 "극성 서브-그룹(polar sub-group)".

- [0039] 방향족 아미노산은 두 개의 서브-그룹으로 서브분류될 수 있다: 히스티딘 및 트립토판을 포함하는 "질소 고리 서브-그룹(nitrogen ring sub-group)" 및 페닐알라닌 및 티로신을 포함하는 "페닐 서브-그룹(phenyl sub-group)".
- [0040] 아미노산 대체 또는 치환은 보존적, 반-보존적 또는 비-보존적일 수 있다. 용어 "보존적 아미노산 치환" 또는 "보존적 돌연변이"는 공통의 특징을 갖는 또다른 아미노산에 의한 하나의 아미노산의 대체를 지칭한다. 각각의 아미노산 사이의 공통의 특징을 정의하기 위한 기능적 방법은 상동성 유기체의 대응하는 단백질 사이의 아미노산 변화의 표준화된 서열을 분석하는 것이다(Schulz and Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag, New York (1979)). 이러한 분석에 따르면, 아미노산의 그룹은 그룹 내의 아미노산이 서로 바람직하게 교환되고 따라서 전체 단백질 구조에 대한 영향에 있어서 가장 유사한 것으로 정의될 수 있다(Schulz and Schirmer, *supra*).
- [0041] 보존적 아미노산 치환의 예는 상기 기재된 서브-그룹 내에서 아미노산의 치환, 예를 들어, 양전하를 유지할 수 있도록 리신을 아르기닌으로 그리고 반대로, 음전하를 유지할 수 있도록 글루탐산을 아스파르트산으로 그리고 반대로, 자유 -OH가 유지될 수 있도록 세린을 트레오닌으로, 및 자유 -NH₂가 유지될 수 있도록 글루타민을 아스파라긴으로 치환을 포함한다.
- [0042] "반-보존적 돌연변이"는 상기 나열된 동일한 그룹 내에서의 아미노산 치환을 포함하지만, 동일한 서브-그룹 내에서의 치환을 포함하지 않는다. 예를 들어, 아스파르트산을 아스파라긴으로, 또는 아스파라긴을 리신으로의 치환은 상이한 서브-그룹이 아닌, 동일한 그룹 내의 아미노산을 포함한다. "비-보존적 돌연변이"는 예를 들어, 리신을 트립토판으로, 또는 페닐알라닌을 세린으로 등 상이한 그룹 사이의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0043] 또한, 하나 또는 그 이상의 아미노산은 상기 언급된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드로 삽입될 수 있다. 어떠한 수의 임의의 적절한 아미노산이 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 아미노산 서열로 삽입될 수 있다. 이러한 관점에서, 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 2 이상, 5 이상, 또는 10 이상의 아미노산), 그러나 20 아미노산 이상은 아닌(예를 들어, 18 이하, 15 이하, 또는 12 이하의 아미노산) 아미노산이 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 아미노산 서열로 삽입될 수 있다. 바람직하게, 1-10 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 아미노산)이 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 아미노산 서열로 삽입될 수 있다. 이러한 관점에서, 아미노산(들)은 임의의 적절한 위치 내 상기 언급된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드 중 임의의 하나로 삽입될 수 있다. 바람직하게, 아미노산(들)은 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2, 또는 CDR3)로 삽입된다.
- [0044] 본 발명의 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 본원에 기술된 특정 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 제한되지 않는다. 사실, 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 또는 경쇄 폴리펩티드는 본 발명의 LAG-3에 결합하기 위해 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 또는 경쇄 폴리펩티드와 경쟁하는 임의의 중쇄 폴리펩티드 또는 경쇄 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 관점에서, 예를 들어, 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 또는 경쇄 폴리펩티드는 본원에 기술된 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드에 의해 인식되는 LAG-3의 동일한 에피토드에 결합하는 임의의 중쇄 폴리펩티드 또는 경쇄 폴리펩티드일 수 있다. 항체 경쟁은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 면역조직화학적 방법을 사용하는 통상의 펩티드 경쟁 분석법을 사용하여 분석될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 4,828,981 및 8,568,992; 및 Braitbard et al., *Proteome Sci.*, 4: 12 (2006) 참조).
- [0045] 본 발명은 본원에 기술된 하나 또는 그 이상의 본 발명의 단리된 아미노산 서열을 포함, 이로 필수적으로 구성, 또는 이로 구성되는 단리된 LAG-3-결합체를 제공한다. "LAG-3-결합체(LAG-3 binding agent)"는 바람직하게 LAG-3 단백질에 특이적으로 결합하는 단백질성 분자를 의미한다. 바람직하게, LAG-3-결합체는 항체 또는 이의 단편(예를 들어, 면역원성 단편)이다. 본 발명의 LAG-3-결합체는 본 발명의 단리된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 본 발명의 단리된 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함, 이로 필수적으로 구성, 또는 이로 구성된다. 일 구현예에서, LAG-3-결합체는 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 또는 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함, 이로 필수적으로 구성, 또는 이로 구성된다. 또다른 구현예에서, LAG-3-결합체는 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함, 이로 필수적으로 구성, 또는 이로 구성된다.
- [0046] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드의 임의의 아미노산 잔기는, 아미노산 대체, 삽입, 및/또는 결실의 결과로 LAG-3-결합체의 생물학적 활성이 향상 또는 개선되는 한

은 상이한 아미노산 잔기와 임의의 조합으로 대체될 수 있고, 또는 결실되거나 삽입될 수 있다. LAG-3-결합제의 "생물학적 활성"은, 예를 들어, 특정 LAG-3 에피토프에 대한 친화력, 이것의 수용체(들)에 대한 LAG-3 결합의 중화 또는 저해, 인 비보에서 LAG-3 활성(예를 들어, IC₅₀)의 중화 또는 저해, 약동학, 및 상호-반응성(예를 들어, LAG-3 단백질의 비-인간 호몰로그(homologs) 또는 오솔로그(orthologs)에서, 또는 다른 단백질 또는 조직에서)을 지칭한다. 당업계에서 항원-결합제의 다른 생물학적 특성 또는 특징은, 예를 들어, 결합활성(avidity), 선택성, 용해성, 폴딩(folding), 면역독성, 발현, 및 형성을 포함한다. 상기 언급된 특성 또는 특징은 ELISA, 경쟁적 ELISA, 표면플라즈몬공명분석(BIACORE™), 또는 KINEXA™, 인 비트로 또는 인 비보 중화 분석법, 수용체-리간드 결합 분석법, 사이토카인 또는 성장인자생성 및/또는 분비 분석법, 및 신호전달 및 면역조직화학분석법을 포함하나, 이에 제한되지 않는 표준 기술을 사용하여 관찰, 측정, 및/또는 분석될 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "저해하다(inhibit)" 또는 "중화하다(neutralize)"는 LAG-3-결합제의 활성에 대한 관점에서, 예를 들어, LAG-3의 생물학적 활성, 또는 LAG-3과 연관된 질병 또는 병태의 진행 또는 정도를 실질적으로 길항, 금지, 예방, 저지, 늦춤, 방해, 변화, 제거, 멎춤, 또는 반전시키는 능력을 지칭한다. 본 발명의 단리된 LAG-3-결합제는 바람직하게 적어도 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위로 LAG-3의 활성을 저해 또는 중화시킨다.

[0048] 본 발명의 단리된 LAG-3-결합제는 본원에 기재된 바와 같이 전체 항체, 또는 항체 단편일 수 있다. 본원에 상호 교환적으로 사용되는 용어 "항체의 단편", "항체 단편", 및 "항체의 기능적 단편"은 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 갖는 항체의 하나 또는 그 이상의 단편을 의미한다(일반적으로, Holliger et al., *Nat. Biotech.*, 23(9): 1126-1129 (2005) 참조). 단리된 LAG-3-결합제는 임의의 LAG-3-결합 항체 단편을 함유할 수 있다. 항체 단편은 바람직하게, 예를 들어, 하나 또는 그 이상의 CDR, 가변부위(또는 이들의 일부), 불변부위(또는 이들의 일부), 또는 이들의 조합을 포함한다. 항체 단편의 예는, i) V_L, V_H, C_L, 및 CH₁ 영역을 포함하는 1가 단편인 Fab 단편, (ii) 헌지 영역에 이황화결합(disulfide bridge)에 의해 결합된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편, (iii) 항체의 싱글암(single arm)의 V_L 및 V_H 영역을 포함하는 Fv 단편, (iv) 약한 환원 조건을 사사용한 F(ab')₂ 단편의 이황화결합의 절단으로 인한 Fab' 단편, (v) 이황화-안정화 Fv 단편(disulfide-stabilized Fv: dsFv 단편), 및 (vi) 항원에 특이적으로 결합하는 항체 단일 가변영역(VH 또는 VL) 폴리펩티드인, 항체 영역(domain antibody: dAb)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 단리된 LAG-3-결합제가 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 단편을 포함하는 구현예에서, 단편은 단편이 LAG-3에 결합하고, 바람직하게는 LAG-3의 활성을 저해할 수 있는 한 임의의 크기일 수 있다. 이러한 관점에서, 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드의 단편은 바람직하게 약 5 내지 18 사이(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 아미노산을 포함한다. 유사하게, 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드의 단편은 바람직하게 약 5 내지 18(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 아미노산을 포함한다.

[0050] LAG-3-결합제가 항체 또는 항체 단편인 경우, 항체 또는 항체 단편은 바람직하게 임의의 적절한 분류의 중쇄불변부위(Fc)를 포함한다. 바람직하게, 항체 또는 항체 단편은 야생형 IgG1, IgG2, 또는 IgG4에 기초한 중쇄불변부위, 또는 이들의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, LAG-3-결합제는 항체의 작동자 기능을 감소 또는 제거하기 위해 설계한 Fc 부위를 포함한다. 감소 또는 제거된 작동자 기능을 갖는 설계된 Fc 부위는 작동자 기능을 감소시키거나 제거하기 위한 Fc 부위를 설계하기 위한 기술과 마찬가지로 당업계에 공지되어 있고 상업적으로 이용가능하고, 이를 중 임의의 것은 본 발명과 관련하여 사용될 수 있다.

[0051] LAG-3-결합제는 또한 단일 사슬 항체 단편일 수 있다. 단일 사슬 항체 단편의 예는, (i) 두 영역이 단일 폴리펩티드 사슬로 합성될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 결합된 Fv 단편의 두 개의 영역(즉, V_L 및 V_H)을 포함하는 1가 분자인 단일 사슬 Fv(single chain Fv: scFv)(예를 들어, Bird et al., *Science*, 242: 423-426 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5879-5883 (1988); 및 Osbourn et al., *Nat. Biotechnol.*, 16: 778 (1998) 참조) 및 (ii) 폴리펩티드 사슬의 이합체인 디아바디(diabody), 여기서 각각의 폴리펩티드 사슬은 동일한 폴리펩티드 서열 상에서 V_H 및 V_L 사이의 쌍을 허용하기에 너무 짧은 펩티드 링커에 의해 V_L에 연결된 V_H를 포함하고, 이로써 상이한 V_H-V_L 폴리펩티드 사슬 상의 상보성 영역 사이의 쌍을 유도하여 두 개의 기능적 항원결합위치를 갖는 이합체 분자를 생성한다. 항체 단편은 당업계에 공지되어 있고 더욱 자세한 사항은 예를 들어, 미국특허출원공보 2009/0093024 A1에 기재되어 있다.

[0052]

단리된 LAG-3-결합체는 또한 인트라바디(intrabody) 또는 이의 단편일 수 있다. 인트라바디는 세포내적으로 기능하고 발현되는 항체이다. 인트라바디는 전형적으로 이황화결합이 결핍되어 있고 그들의 특이적 결합 활성을 통해 타겟 유전자의 발현 또는 활성을 조절할 수 있다. 인트라바디는 단리된 V_H 및 V_L 영역 및 scFv와 같은 단일 영역 단편을 포함한다. 인트라바디는 인트라바디의 N 또는 C 말단에 부착된 세포 내(sub-cellular)의 수송 신호를 포함할 수 있어 타겟 단백질이 위치하는 세포 내의 부분에서 높은 농도로 발현을 허용한다. 타겟 유전자와 상호작용시, 인트라바디는 타겟 유전자 기능을 조절하고 및/또는 타겟 단백질 분해를 촉진 및 비-생리학적 세포 내의 구획에서 타겟 단백질을 격리하는 것과 같은 메커니즘에 의해서 표현형적/기능적 녹아웃을 달성한다. 인트라바디-매개된 유전자 비활성화의 다른 메커니즘은, 타겟 단백질 상의 촉매 부위에 대한 결합과 같은 인트라바디가 지향하는 에피토프 또는 단백질-단백질, 단백질-DNA, 또는 단백질-RNA 상호작용과 연관된 에피토프에 의존 할 수 있다.

[0053]

단리된 LAG-3-결합체는 또한 항체 콘주게이트(conjugate)일 수 있다. 이러한 관점에서, 단리된 LAG-3-결합체는 (1) 항체, 대체 골격(alternative scaffold), 또는 이들의 단편, 및 (2) LAG-3-결합체를 포함하는 단백질 또는 비-단백질 모이어티의 콘주게이트일 수 있다. 예를 들어, LAG-3-결합체는 웨티드, 형광 분자, 또는 화학치료제에 콘주게이션된 항체의 전부 또는 일부일 수 있다.

[0054]

단리된 LAG-3-결합체는 인간 항체, 비-인간 항체, 또는 키메라 항체일 수 있거나, 이들로부터 얻어질 수 있다. "키메라"는 인간 및 비-인간 부위를 모두 포함하는 항체 또는 이의 단편을 의미한다. 바람직하게, 단리된 LAG-3-결합체는 인간화 항체이다. "인간화" 항체는 인간 항체 골격 및 하나 이상의 비-인간 항체로부터 얻어지거나 유래된 CDR을 포함하는 모노클로날 항체이다. 비-인간 항체는 예컨대, 설치류(예를 들어 마우스 또는 랫트)와 같은 임의의 비-인간 동물로부터 단리된 항체를 포함한다. 인간화 항체는 비-인간 항체에서 얻어지거나 이로부터 유래된 하나, 둘, 또는 세개의 CDR을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 LAG-3-결합체의 CDRH3은 마우스 모노클로날 항체로부터 얻어지거나 유래될 수 있는 반면, 본 발명의 LAG-3-결합체의 나머지 가변부위 및 불변부위는 인간 단일클론성 항체로부터 얻어지거나 유래된다.

[0055]

인간 항체, 비-인간 항체, 키메라 항체, 또는 인간화 항체는 인 비트로 기원(예를 들어, 재조합적 항체를 생산하는 하이브리도마 또는 세포주) 및 인 비보 기원(예를 들어, 설치류)을 포함하는 임의의 방법에 의해서 얻을 수 있다. 항체를 생산하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, Kohler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511-519 (1976); Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988); 및 Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)에 기술되어 있다. 특정 구현예에서, 인간 항체 또는 키메라 항체는 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)을 사용하여 생성될 수 있고 여기서 하나 또는 그 이상의 내인성 면역글로불린 유전자가 하나 또는 그 이상의 인간 면역글로불린 유전자로 대체된다. 내인성 항체 유전자가 인간 항체 유전자로 효과적으로 대체되는 형질전환 마우스의 예는, Medarex HUMAB-MOUSE™, Kirin TC MOUSE™, 및 Kyowa Kirin KM-MOUSE™ (예를 들어, Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23(9): 1117-25 (2005), 및 Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69-97 (2008) 참조)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 인간화 항체는 비-인간 CDR을 인간 항체 골격에 이식(예를 들어, Kashmiri et al., *Methods*, 36(1): 25-34 (2005); 및 Hou et al., *J. Biochem.*, 144(1): 115-120 (2008) 참조)하는 것을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법(예를 들어, An, Z. (ed.), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey (2009) 참조)을 사용하여 생산될 수 있다. 일 구현예에서, 인간화 항체는 예를 들어, 미국특허출원공보 2011/0287485 A1에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0056]

일 구현예에서, CDR(예를 들어, CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 또는 본원에 기술된 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/ 또는 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드의 가변부위는, 단백질 화학 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 또다른 분자, 예컨대 항체 또는 비-항체 폴리펩티드로 이식(transplanted)(즉, 이식(grafted))될 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩티드의 하나 이상의 CDR을 포함하는 단리된 LAG-3-결합체를 제공한다. 단리된 LAG-3-결합체는 본원에 기술된 바와 같은 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄 가변영역의 1, 2, 또는 3 CDR을 포함할 수 있다.

[0057]

바람직한 구현예에서, LAG-3-결합체는 LAG-3-이 MHC 클래스 II에 결합하는 것을 차단하고 LAG-3-매개된 신호전달을 저해하는 LAG-3의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, LAG-3 결합체는 하나 또는 그 이상의 LAG-3 단백질의 네개의 Ig-유사 세포외 영역(D1-D4)에 결합할 수 있다(예를 들어, Triebel et al., *J. Exp. Med.*, 171(5): 1393-1405 (1990); 및 Bruniquel et al., *Immunogenetics*, 47: 96-98 (1997) 참조). 바람직하게, LAG-3 결합체

는 LAG-3 단백질의 영역 1(D1) 및/또는 영역 2(D2)에 결합한다. 본 발명은 또한 간접적 또는 다른자리적(allosteric) 방법으로 LAG-3이 MHC 클래스 II 분자에 결합하는 것을 차단하는 LAG-3의 단리된 또는 정제된 에피토프를 제공한다.

[0058] 본 발명은 또한 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 및 본 발명의 LAG-3-결합체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 단리된 또는 정제된 핵산 서열을 제공한다.

[0059] 용어 "핵산 서열"은 DNA 또는 RNA 중합체, 즉 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 의도하고, 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고 비-자연적 또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오티드"는 임의의 길이의 중합체 형태, 리보뉴클레오티드(RNA) 또는 테옥시리보뉴클레오티드(DNA)를 지칭한다. 이러한 용어는 분자의 일차 구조를 지칭하고, 따라서 이중 및 단일 가닥 DNA, 이중 및 단일 가닥 RNA를 포함한다. 상기 용어는, 동등하게, 뉴클레오티드 유사체로부터 만들어지는 RNA 또는 DNA의 유사체 및 이에 제한되는 것은 아니나, 메틸화 및/또는 캡핑된 폴리뉴클레오티드와 같은 변형된 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 당업계에 많은 다른 결합이 공지되어 있지만(예를 들어 포스포로티도에이트, 보라노포스페이트, 등) 핵산은 전형적으로 인산결합을 통해 결합되어 핵산 서열 또는 폴리뉴클레오티드를 형성한다.

[0060] 본 발명은 추가적으로 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 및/또는 본 발명의 LAG-3-결합체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 벡터는 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스), 또는 과자일 수 있다. 적절한 벡터 및 벡터 제조 방법이 당업계에 잘 공지되어 있다(예를 들어, Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3rd edition*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), 및 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994) 참조).

[0061] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 및/또는 본 발명의 LAG-3-결합체를 인코딩하는 핵산 서열에 더하여, 바람직하게 벡터는 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화신호, 전사종결자, 신호펩티드(예를 들어, 오스테오넥틴 신호 펩티드), IRES(internal ribosome entry sites) 등과 같은 발현 조절 서열을 포함하고, 숙주 세포에서 코딩 서열의 발현을 위해 제공된다. 예시적 발현 조절 서열은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에 기술되어 있다.

[0062] 상이한 기원에서 다양하게 유래한 많은 수의 구조성, 유도성, 및 억제성 프로모터는 당업계에 잘 공지되어 있다. 프로모터의 대표적인 기원은 예를 들어, 바이러스, 포유동물, 곤충, 식물, 효모, 및 박테리아를 포함하고, 이를 기원으로부터 유래한 적합한 프로모터는 이미 이용가능하거나, ATCC 및 다른 상업적 또는 개인적 기원과 같은 기탁기관과 같이 공중이 이용가능한 서열에 기초하여 합성적으로 만들어질 수 있다. 프로모터는 일방향성일 수 있고(즉, 한 방향으로 번역을 시작) 또는 이방향성일 수 있다(즉, 3' 또는 5' 방향으로 번역을 시작). 프로모터의 비-제한적인 예는 예를 들어, T7 박테리아 발현 시스템, pBAD(araA) 박테리아 발현 시스템, 사이토베갈로바이러스(cytomegalovirus: CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 예를 들어, Tet 시스템(미국특허 5,464,758 및 5,814,618), Ecdysone 유도성 시스템(No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 3346-3351 (1996)), T-REX™ 시스템 (Invitrogen, Carlsbad, CA), LACSWITCH™ system (Stratagene, San Diego, CA), 및 Cre-ERT 타목시펜 유도성 재조합효소 시스템 (Indra et al., *Nuc. Acid. Res.*, 27: 4324-4327 (1999); *Nuc. Acid. Res.*, 28: e99 (2000); 미국특허 7,112,715; 및 Kramer & Fussenegger, *Methods Mol. Biol.*, 308: 123-144 (2005)을 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "인핸서"는 예를 들어, 작동적으로 연결된 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 지칭한다. 인핸서는 핵산 서열의 코딩 부위로부터 수 kb 떨어진 곳에 위치할 수 있고 조절 인자의 결합, DNA 메틸화 패턴, 또는 DNA 구조상의 변화를 매개할 수 있다. 다양한 상이한 기원을 갖는 많은 인핸서가 당업계에 잘 공지되어 있고 클로닝된 폴리뉴클레오티드로서 또는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 내에(예를 들어, ATCC와 같은 기탁 기관 및 다른 상업적 또는 개인적 기원으로부터) 사용가능하다. (통상적으로 사용되는 CMV 프로모터와 같은) 프로모터를 포함하는 많은 폴리뉴클레오티드는 또한 인핸서 서열을 포함한다. 인핸서는 코딩 서열의 상류, 코딩 서열 내, 또는 하류에 위치할 수 있다.

[0064] 벡터는 또한 "선택 마커 유전자(selectable marker gene)"를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "선택 마커 유전자"는 해당하는 선별제의 존재 하에서 특이적으로 선택되거나 또는 선택에 대항하기 위한 핵산 서열을 발현하는 세포를 허용하는 핵산 서열을 지칭한다. 적절한 선택 마커 유전자는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어

국제특허출원 WO 1992/008796 및 WO 1994/028143; Wigler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 3567-3570 (1980); O'Hare et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1527-1531 (1981); Mulligan & Berg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 2072-2076 (1981); Colberre-Garapin et al., *J. Mol. Biol.*, 150: 1-14 (1981); Santerre et al., *Gene*, 30: 147-156 (1984); Kent et al., *Science*, 237: 901-903 (1987); Wigler et al., *Cell*, 11: 223-232 (1977); Szybalska & Szybalski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 48: 2026-2034 (1962); Lowy et al., *Cell*, 22: 817-823 (1980); 및 미국특허 5,122,464 및 5,770,359에 기술되어 있다.

[0065] 일부 구현예에서, 벡터는 "에피솜 발현 벡터(episomal expression vector)" 또는 "에피솜(episome)"으로, 숙주 세포 내에서 복제 가능하고, 적합한 선택암의 존재 하에서 숙주 세포 내에서 DNA의 염색체외 부분으로 존재한다(예를 들어, Conese et al., *Gene Therapy*, 11: 1735-1742 (2004) 참조). 상업적으로 이용가능한 대표적인 에피솜 발현 벡터는, 이에 제한되는 것은 아니라, 엑스타인 바 핵 항원 1(Epstein Barr Nuclear Antigen 1: EBNA1) 및 엑스타인 바 바이러스(Epstein Barr Virus: EBV) 복제 원점(or iP)을 포함하는 에피솜 플라스미드를 포함한다. Invitrogen (Carlsbad, CA)의 벡터 pREP4, pCEP4, pREP7, 및 pcDNA3.1 및 Stratagene (La Jolla, CA)의 pBK-CMV는 EBNA1 및 oriP 대신에 T-항원 및 SV40 복제 기원을 사용하는 에피솜 벡터의 비-제한적인 예를 대표한다.

[0066] 다른 적절한 벡터는 통합 발현 벡터(integrating expression vector)를 포함하고, 무작위로 숙주 세포의 DNA에 통합되거나, 발현 벡터 및 숙주 세포의 염색체 사이에 특정 재조합을 가능하게 하는 재조합 위치를 포함할 수 있다. 이러한 통합 발현 벡터는 숙주 세포의 염색체의 내인성 발현 조절 서열을 사용하여 필요한 단백질의 발현에 영향을 줄 수 있다. 위치 특이적 방법으로 통합하는 벡터의 예는, 예를 들어, Invitrogen (Carlsbad, CA)의 fLP-in 시스템(예를 들어, pcDNATM5/FRT), 또는 Stratagene (La Jolla, CA)의 pExchange-6 Core Vector에서 찾을 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템의 성분이다. 숙주 세포 염색체로 무작위적으로 통합되는 벡터의 예는, 예를 들어, Life Technologies (Carlsbad, CA)의 pcDNA3.1(T-항원의 존재 하에서 도입되는 경우), Millipore (Billerica, MA)의 UCOE, 및 Promega (Madison, WI)의 pCI 또는 pFN10A (ACT) FLEXITM을 포함한다.

[0067] 바이러스 벡터 또한 사용될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 대표적인 바이러스 발현 벡터는, 이에 제한되는 것은 아니라, Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands)로부터 이용 가능한 아데노바이러스-기반 Per.C6 시스템 Invitrogen (Carlsbad, CA)의 렌티바이러스-기반 pLP1, 및 Stratagene (La Jolla, CA)의 레트로바이러스 벡터 pFB-ERV plus pCFB-EGSH을 포함한다.

[0068] 본 발명의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열이 동일한 벡터 상의 세포에 제공될 수 있다(즉, *cis*). 일방향성 프로모터는 각각의 핵산 서열의 발현을 조절하는데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이방향성 및 일방향성 프로모터의 조합은 다수의 핵산 서열의 발현을 조절하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열은 대안적으로 독립한 벡터 상의 세포 집단에 제공될 수 있다(즉, *trans*). 각각의 핵산 서열은 독립한 벡터 각각에서 동일하거나 상이한 발현 조절 서열을 포함할 수 있다. 독립한 벡터는 세포에 동시에 또는 순차적으로 제공될 수 있다.

[0069] 본 발명의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산(들)을 포함하는 벡터(들)는 인코딩되는 폴리펩티드를 발현할 수 있는 숙주 세포로 도입될 수 있고, 도입됨으로써 임의의 적절한 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 이와 같이, 본 발명은 본 발명의 벡터를 포함하는 단리된 세포를 제공한다. 바람직한 숙주 세포는 용이하고 신뢰성 있게 성장할 수 있고, 합리적으로 빠른 성장률을 가지고, 잘 특징화된 발현 시스템을 가지며, 용이하고 효과적으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 것이다.

[0070] 적절한 원핵 세포의 예는, 이에 제한되는 것은 아니라, *Bacillus* 속 유래의 세포(예컨대 *Bacillus subtilis* 및 *Bacillus brevis*), *Escherichia* 속 유래의 세포(예컨대 *E.coli*), *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Salmonella*, 및 *Erwinia* 속 유래의 세포를 포함한다. 특히 유용한 원핵 세포는 *Escherichia coli*의 다양한 계통(예를 들어, K12, HB101 (ATCC No. 33694), DH5 α , DH10, MC1061 (ATCC No. 53338), 및 CC102)을 포함한다.

[0071] 바람직하게, 벡터는 진핵 세포로 도입된다. 적절한 진핵 세포는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 효모 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포를 포함한다. 적절한 효모 세포의 예는 *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Rhinosporidium*, *Saccharomyces*, 및 *Schizosaccharomyces* 속 유래의 세포를 포함한다. 바람직한 효모 세포는 예를 들어, *Saccharomyces cerevisiae* 및 *Pichia pastoris*를 포함한다.

[0072] 적절한 곤충 세포는, 예를 들어, Kitts et al., *Biotechniques*, 14: 810-817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 4: 564-572 (1993); 및 Lucklow et al., *J. Virol.*, 67: 4566-4579 (1993)에 기술되어 있다. 바

람직한 곤충 세포는 Sf-9 및 HI5 (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 포함한다.

[0073] 바람직하게, 포유동물 세포가 본 발명에서 사용된다. 많은 적절한 포유동물 숙주 세포가 당업계에 공지되어 있고, 다수가 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)로부터 이용가능하다. 적절한 포유동물 세포의 예는, 이에 제한되는 것은 아니라, 중국 햄스터 난소 세포(Chinese hamster ovary cells: CHO) (ATCC No. CCL61), CHO DHFR-세포 (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4216-4220 (1980), 인간 배아 신장 (human embryonic kidney: HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC No. CRL1573), 및 3T3 세포(ATCC No. CCL92)를 포함한다. 다른 적절한 포유동물 세포주는 원숭이 COS-1 (ATCC No. CRL1650) 및 COS-7 세포주 (ATCC No. CRL1651), 및 CV-1 세포주 (ATCC No. CCL70)이다. 추가적 예시적인 포유동물 숙주 세포는 형질전환된 세포주를 포함하는 영장류 세포주 및 설치류 세포주를 포함한다. 일반 이배체 세포, 영장류 조직의 인 비트로 배양에서 유래한 세포 계통 뿐만 아니라 일차 배양 조직(primary explants) 또한 적절하다. 다른 적절한 포유동물 세포주는, 이에 제한되는 것은 아니라, 마우스 신경아세포종 N2A 세포, HeLa, 마우스 L-929 세포, 및 BHK 또는 HaK 햄스터 세포주, ATCC로부터 얻을 수 있는 전부를 포함한다. 적절한 포유동물 숙주 세포를 선택하는 방법 및 세포의 형질전환, 배양, 증식, 스크리닝, 및 정제 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0074] 일 구현예에서, 포유동물 세포는 인간 세포이다. 예를 들어, 포유동물 세포는 인간 림프구 또는 전-B 백혈구 기원의 세포주와 같은 림프구에서 유도된 세포주이다. 인간 림프구 세포주의 예는, 제한되지 않고, RAMOS (CRL-1596), Daudi (CCL-213), EB-3 (CCL-85), DT40 (CRL-2111), 18-81 (Jack et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 1581-1585 (1988)), Raji 세포 (CCL-86), PER.C6 세포 (Crucell Holland B.V., Leiden, The Netherlands), 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0075] 본 발명의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열은 "형질감염(transfection)", "형질전환(transformation)", 또는 "형질도입(transduction)"에 의해서 세포로 도입될 수 있다. 본원에 사용된 "형질감염", "형질전환", 또는 "형질도입"은 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 하나 또는 그 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입하는 것을 지칭한다. 많은 형질감염 기술이 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 칼슘 포스페이트 DNA 공-침전(예를 들어, Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)); DEAE-덱스트란; 전기천공법; 양이온성 리포솜-매개 형질감염; 텅스텐 입자-촉진 미세입자 충격(tungsten particle-facilitated microparticle bombardment)(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990); 및 스트론튬 포스페이트 DNA 공-침전(Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다. 적절한 패키징 세포 내에서 감염성 입자의 성장 후에, 파지 또는 바이러스 벡터는 숙주 세포로 도입될 수 있고, 이들 중 다수는 상업적으로 이용가능하다.

[0076] 본 발명은 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 LAG-3-결합체, 상기한 것들 중 임의의 것을 인코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터의 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게, 조성물은 약학적으로 허용가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용가능한) 조성물로, 담체, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용가능한) 담체, 및 본 발명의 핵산 서열, 항원-결합체, 또는 벡터를 포함한다. 임의의 적절한 담체가 본 발명의 문맥에서 사용될 수 있고, 이러한 담체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 담체의 선택은, 부분적으로, 조성물이 투여될 수 있는 특정 위치 및 조성물을 투여하는데 사용되는 특정 방법에 의해 결정될 수 있다. 조성물은 선택적으로 멸균될 수 있다. 조성물은 보관 및 동결되거나 동결건조될 수 있고 사용 전 적절한 멸균 담체에 재구성될 수 있다. 조성물은 예를 들어, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001)에 기술된 통상적인 기술에 따라 생성될 수 있다.

[0077] 본 발명은 추가적으로 포유동물에서 LAG-3 저해 또는 중화에 반응하는 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 상기 언급한 조성물을 LAG-3 저해 또는 중화에 반응하는 질병을 갖고 있는 포유동물에 투여하는 단계를 포함하고, 그 결과 포유동물에서 질병이 치료된다. "LAG-3 저해에 반응하는" 또는 "LAG-3 중화에 반응하는" 질병은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 LAG-3 수준 또는 활성을 감소시키는 것이 치료적 이익을 갖는, 또는 부적절한 발현(예를 들어, 과발현) 또는 LAG-3의 증가된 활성이 질환 또는 질병의 병리적 효과를 야기하거나 이에 기여하는, 임의의 질환 또는 질병을 지칭한다. LAG-3 저해에 반응하는 질병은 예를 들어, 암 및 감염성 질환을 포함한다. 본 발명의 방법은 예를 들어, 흑색종, 신세포암(renal cell carcinoma), 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 침샘암, 전립선암, 췌장암, 또는 머켈세포암종 (Merkel cell carcinoma)과 같은 당업계에 공지된 암의 임의의 유형을 치료하는데 사용될 수 있다(예를 들어, Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, 13(6): 488-497 (2011) 참조). 본 발명의 방법은 감염성 질환(즉, 박테리아, 바이러스, 곰팡이, 또는 기생충에 의해 일어나는 질환 또는 질병)의 임의의 유형을 치료하는데 사용될 수

있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 감염성 질환의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus: HIV), 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus: RSV), 인플루엔자 바이러스, 뎅기열 바이러스(dengue virus), 또는 B형간염바이러스(HBV 또는 hepatitis B virus(HCV))에 의해 발생하는 질환을 포함한다. 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 LAG-3-결합체, 상기 기재한것들 중 임의의 것을 인코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터를 포함하는 조성물의 투여는 포유동물에서 암 또는 감염성 질환에 대한 면역 반응을 유발한다. "면역 반응"은, 예를 들어, 항체 생산 및/또는 면역 작동자 세포(예를 들어, T-세포)의 활성을 수반할 수 있다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 등은 필요한 약학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 바람직하게, 효과는 치료적인 것, 즉 효과는 부분적으로 또는 전체적으로 질환을 치유하고 및/또는 질환에 기여하는 증상에 대항하는 것이다. 이 때문에, 본 발명의 방법은 LAG-3-결합체의 "치료적 유효량"을 투여하는 단계를 포함한다. "치료적 유효량"은 원하는 치료적 결과를 달성하기 위해 필요한 용량 및 치료기간 동안의 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 나이, 성별, 및 몸무게와 같은 요인, 및 개인에서 필요한 반응을 이끌기 위한 LAG-3-결합체의 능력에 따라서 다양할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 LAG-3-결합체의 치료적 유효량은 인간에서 LAG-3 생체활성을 감소시키는 양이다.

[0079] 대안적으로, 약학적 및/또는 생리학적 효과는 예방적인 것, 즉 질환 또는 그들의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 효과일 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명의 방법은 LAG-3-결합체의 "예방적 유효량"을 투여하는 단계를 포함한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과(예를 들어, 질환 시작의 방지)를 달성하기 위해 필요한 용량 및 기간 동안의 효과적인 양을 지칭한다.

[0080] 전형적 용량은, 예를 들어, 동물 또는 인간 체중 당 1 pg/kg 내지 20 mg/kg의 범위일 수 있다; 그러나 이러한 예시적 범위 이하 또는 이상의 용량이 본 발명의 범위 내일 수 있다. 일일 비경구 용량은 총 체중 당 약 0.00001 µg/kg 내지 총 체중 당 약 20 mg/kg (예를 들어, 약 0.001 µg /kg, 약 0.1 µg /kg, 약 1 µg /kg, 약 5 µg /kg, 약 10 µg/kg, 약 100 µg /kg, 약 500 µg/kg, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg), 바람직하게는 총 체중 당 약 0.1 µg/kg 내지 약 10 mg/kg (예를 들어, 약 0.5 µg/kg, 약 1 µg/kg, 약 50 µg/kg, 약 150 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 750 µg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 상기 기재된 값들 중 임의의 두 값에 의해 정의됨), 더욱 바람직하게는 총 체중 당 약 1 µg/kg 내지 5 mg/kg (예를 들어, 약 3 µg/kg, 약 15 µg/kg, 약 75 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 900 µg/kg, 약 2 mg/kg, 약 4 mg/kg, 또는 상기 기재된 값들 중 임의의 두 값에 의해 정의됨), 및 더더욱 바람직하게는 총 체중 당 약 0.5 내지 15 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 13 mg/kg, 또는 상기 기재된 값들 중 임의의 두 값에 의해 정의됨)일 수 있다. 치료적 또는 예방적 유효성은 치료된 환자의 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 병태에 따라, 며칠 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 치료는 원하는 질환의 억제가 발생할 때까지 반복될 수 있다. 그러나, 다른 용량 요법이 유용할 수 있고 본 발명의 범위 내이다. 원하는 용량은 조성물의 단일 볼러스(bolus) 투여에 의해, 조성물의 다중 볼러스 투여에 의해, 또는 조성물의 지속적 인퓨전 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0081] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 LAG-3-결합체, 상기 기재된 것 중 어느 하나를 인코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터의 유효량을 포함하는 조성물이 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피내, 근육내, 비강내, 구강내, 설하, 또는 좌제 투여를 포함하는 표준 투여 기술을 사용해 포유동물에 투여될 수 있다. 바람직하게 조성물은 비경구 투여에 적합하다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 경피내, 직장내, 질내, 및 피하 투여를 포함한다. 더욱 바람직하게, 조성물은 정맥내, 피하, 또는 경피 주입에 의한 말초신경계 전달을 사용하여 포유동물에 투여된다.

[0082] 포유동물(예를 들어, 교차반응성 인간)에 투여된 후, 본 발명의 LAG-3-결합체의 생물학적 활성은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성은 특정 LAG-3-결합체의 안정성 결정에 의해서 측정될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, LAG-3-결합체(예를 들어, 항체)는 약 30분 내지 45일(예를 들어, 약 30분, 약 45분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 1일, 약 5일, 약 10일, 약 15일, 약 25일, 약 35일, 약 40일, 약 45일, 또는 상기 기재된 범위 중 임의의 두 개에 대해서 정의된 범위) 사이의 인 비보 반감기를 갖는다. 또다른 구현예에서, LAG-3-결합체는 약 2시간 내지 약 20일(예를 들어, 약 5시간, 약 10시간, 약 15시간, 약 20시간, 약 2일, 약 3일, 약 7일, 약 12일, 약 14일, 약 17일, 약 19일, 또는 상기 기재된 범위 중 임의의 두 개에 대해서 정의된 범위) 사이의 인 비보 반감기를 갖는다.

또다른 구현예에서, LAG-3-결합체는 약 10일 내지 약 40일(예를 들어, 약 10일, 약 13일, 약 16일, 약 18일, 약 20일, 약 23일, 약 26일, 약 29일, 약 30일, 약 33일, 약 37일, 약 38일, 약 39일, 약 40일, 또는 상기 기재된 범위 중 임의의 두 개에 의해서 정의된 범위) 사이의 인 비보 반감기를 갖는다.

[0083]

특정 LAG-3-결합체의 생물학적 활성은 또한 LAG-3 또는 그들의 에피토프의 친화력을 결정함으로써 측정될 수 있다. 용어 "친화력"은 두 물질의 가역적 결합에 대한 평형상수를 지칭하고 해리 상수(K_D)로 표현된다. 에피토프에 대한 항체의 친화력과 같은 리간드에 대한 결합체의 친화력은, 예를 들어, 약 1 피코몰 (pM) 내지 약 100 마이크로몰 (μM) (예를 들어, 약 1 피코몰 (pM) 내지 약 1 나노몰 (nM), 약 1 nM 내지 약 1 마이크로몰 (μM), 또는 약 1 μM 내지 약 100 μM)일 수 있다. 일 구현예에서, LAG-3-결합체는 LAG-3 단백질에 1 나노몰보다 작거나 같은 K_D (예를 들어, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, 0.01 nM, 0.001 nM, 또는 상기 기재한 값들 중 임의의 두 개에 의해서 정의된 범위)로 결합할 수 있다. 또다른 구현예에서, LAG-3-결합체는 LAG-3에 200 pM보다 작거나 같은 K_D (예를 들어, 190 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 110 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 75 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 25 pM, 20 pM, 15 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM, 또는 상기 기재한 값들 중 임의의 두 개에 의해서 정의된 범위)로 결합할 수 있다. 관심 있는 항원 또는 에피토프에 대한 면역글로불린 친화력은 업계에 인식된 임의의 분석법을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 형광 활성 세포 분류(fluorescence activated cell sorting: FACS), 분리 비드(예를 들어, 자성 비드), 표면플라즈몬공명(surface plasmon resonance: SPR), 용액 상 경쟁(solution phase competition, KINEXATM), 항원 패닝, 및/또는 ELISA(예를 들어, Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th ed., Garland Publishing, New York, NY, 2001 참조)을 포함한다.

[0084]

본 발명의 LAG-3-결합체는 단독으로 또는 다른 약물(예를 들어, 애주번트)과 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, LAG-3-결합체는 본원에 개시된 질환의 치료 또는 예방을 위해 다른 물질과 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 관점에서, LAG-3-결합체는 예를 들어, 당업계에 공지된 임의의 화학치료제, 전리방사선, 저분자 항암제, 암백신, 생물학적 치료요법(예를 들어, 다른 모노클로날 항체, 항암 바이러스, 유전자 치료, 및 적응 T-세포 전달), 및/또는 수술을 포함하는 하나 이상의 다른 항암제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 방법이 감염성 질환을 치료하는 경우, LAG-3-결합체는 하나 이상의 항-박테리아제 또는 하나 이상의 항-바이러스제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 관점에서, 항-박테리아제는 당업계에 공지된 임의의 적절한 항생제일 수 있다. 항-바이러스제는 특정 바이러스를 특이적으로 타겟하는 임의의 적절한 유형의 임의의 백신(예를 들어, 생-약동화백신, 아단위 백신, 재조합 백터 백신, 및 저분자 항-바이러스 치료요법(예를 들어, 바이러스 복제 저해제 및 뉴클레오시드 유사체))일 수 있다.

[0085]

또다른 구현예에서, 본 발명의 LAG-3 결합체는 면역 체크포인트 경로를 저해하는 다른 물질과 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 LAG-3 결합체는 PD-1(programmed death 1), TIM-3(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3 protein), 및 CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 경로를 저해 또는 길항하는 물질과 조합하여 투여될 수 있다. 동시에 두개 또는 그 이상의 이러한 면역 체크포인트 경로를 타겟으로 하는 조합 치료가 개발되었으며 잠재적으로 시너지의 항종양 활성이 있음이 밝혀졌다(예를 들어, Sakuishi et al., *J. Exp. Med.*, 207: 2187-2194 (2010); Ngiow et al., *Cancer Res.*, 71: 3540-3551 (2011); 및 Woo et al., *Cancer Res.*, 72: 917-927 (2012) 참조). 일 구현예에서, 본 발명의 LAG-3 결합체는 TIM-3에 결합하는 항체 및/또는 PD-1에 결합하는 항체와 조합하여 투여된다. 이러한 관점에서, 본 발명의 포유동물에서 암 또는 감염성 질환의 치료 방법은 포유동물에게 (i) TIM-3 단백질에 결합하는 항체 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물 또는 (i) PD-1 단백질에 결합하는 항체 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0086]

치료적 사용에 더하여, 본원에 기술된 LAG-3-결합체는 진단 또는 연구 적용에 사용될 수 있다. 이러한 관점에서, LAG-3-결합체는 부적절한 발현(예를 들어, 과발현) 또는 질환 또는 질병의 병리적 효과를 야기하거나 기여하는 LAG-3의 증가된 활성이 있는 질병 또는 질환을 진단하는 방법에 사용될 수 있다. 유사한 방법으로, LAG-3-결합체는 LAG-3 저해에 반응하는 질환 또는 질병을 시험하기 위한 개체에서 LAG-3 단백질 수준을 모니터링하기 위한 분석법에 사용될 수 있다. 연구 적용은, 예를 들어, LAG-3-결합체 및 시료, 예를 들어 인간 체액 내 또는 세포 또는 조직 추출물 내에서 LAG-3 단백질을 검출하기 위한 라벨 사용하는 방법을 포함한다. LAG-3-결합체는 검출가능한 모이어티로 하는 공유적 또는 비공유적 표지와 같은 변형을 하거나 변형하지 않고 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 모이어티는 방사성동위원소(예를 들어, 3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , 또는 ^{125}I), 형광 또는 화학발광 화합물(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 또는 루시페린), 효소(예를 들어,

알칼라인 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 겨자무과산화효소), 또는 보결기(prosthetic group)일 수 있다. 검출가능한 모이어티에 항원-결합체(예를 들어, 항체)를 각각 접합하기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법은 본 발명의 문맥 내에 포함된다(예를 들어, Hunter et al., *Nature*, 194: 495-496 (1962); David et al., *Biochemistry*, 13: 1014-1021 (1974); Pain et al., *J. Immunol. Meth.*, 40: 219-230 (1981); 및 Nygren, *J. Histochem. and Cytochem.*, 30: 407-412 (1982) 참조).

[0087] LAG-3 단백질 수준은 본 발명의 LAG-3-결합체를 사용하여 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 측정될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 방사선면역측정법(radioimmunoassay: RIA), 및 FACS를 포함한다. LAG-3의 일반 또는 표준 발현 값은 임의의 적절한 기술, 예를 들어, 항원-항체 복합체를 형성하기에 적절한 조건 하에서 LAG-3을 포함하거나 포함하는 것으로 예측되는 시료를 LAG-3-특이적 항체와 결합을 사용하여 결정될 수 있다. 항체는 직접적으로 또는 간접적으로 검출가능한 물질로 표지되어 결합되거나 결합되지 않은 항체의 검출을 가능하게 한다. 적절한 검출가능한 물질은 다양한 효소, 보결기, 형광 물질, 발광 물질, 및 방사성 물질(예를 들어, Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, CRC Press, Inc. (1987) 참조)을 포함한다. 이후 시료 내 발현된 LAG-3 폴리펩티드의 양은 표준 값과 비교된다.

[0088] LAG-3-결합체는 키트 내에 제공될 수 있다, 즉 진단 분석을 수행하기 위한 지침을 갖는 미리 결정된 양의 시약과 결합하여 포장된다. LAG-3-결합체가 효소로 표지된다면, 키드는 바람직하게 효소에 의해 필요한 기질 및 코팩터(cofactor)(예를 들어, 검출가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함한다. 또한, 안정화제, 완충액(예를 들어, 차단 완충액 또는 용해 완충액), 등과 같은 다른 첨가물이 키트에 포함될 수 있다. 다양한 시약의 상대적 양은 분석법의 감응성을 실질적으로 최적화하는 시약의 용액 내 농도로 제공되기 위해 다양할 수 있다. 시약은 용해시 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공할 수 있는 부형제를 포함하는 건조 파우더(전형적으로 동결건조된 것)로 포함될 수 있다.

[0089] 하기 예는 본 발명을 추가적으로 예시하는 것이나, 물론 이의 범위를 제한하고자하는 것이 아니다.

[0090] 실시예 1

[0091] 본 실시예는 인간 LAG-3에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 방법을 설명한다.

[0092] 인간 LAG-3의 세포외 영역(extracellular domain: ECM)을 인코딩하는 유전자를 마우스 IgG2a(인간 LAG-3 mIgG2a Fc) 또는 불능 형태의 와사비 형광 단백질(dWFP 인간 LAG-3)을 접합하여 마우스 면역화 및 하이브리도마 스크리닝에 사용하기 위한 항원을 생산하였다. 특히, 암컷 스위스 웹스터(Swiss Webster: SWR) 마우스를 Harlan Laboratories, Inc. (Indianapolis, IN)로부터 구입하고 두 군으로 구분하였다. 적응 6일 후에, 1 군의 동물을 4 내지 6 용량의 정제된 인간 LAG-3 mIgG2a Fc로 50 µg/마우스로 Freund's 애주번트(CFA) 또는 불완전 Freunds 애주번트(IFA)를 사용하여 3 내지 4주 간격으로 면역화하였다. 2 군의 동물에 4 내지 6 용량으로 인간 LAG-3 mIgG2a Fc 또는 dWFP 인간 LAG-3 ECD를 번갈아가면서 3 내지 4주 간격으로 주입하였다. 또한 CFA 또는 IFA를 2번째 군에서 애주번트로 사용하였다. 세포 표면 인간 LAG-3에 결합함으로써 측정한 바와 같이 인간 LAG-3에 대한 혈청 역가의 측정을 위해 동물을 출혈시켰다. CHO-S 세포를 H-2Kk 막통과 영역(CHO-S huLAG-3 ECD 세포)에 융합된 전장 인간 LAG-3 세포외 영역으로 형질감염하였다. 혈청을 1:1,000 - 1:1,000,000으로 희석하고 CHO-S huLAG-3 ECD 세포와 30분 동안 4°C에서 인큐베이션 하였다. 세포를 원심분리하고, PBS/1% BSA로 1회 세척하고, PE-접합된 (Southern Biotech, Birmingham, Alabama) 또는 ALEXAFLUOR™ 647- (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) 표지된 염소 항-마우스 IgG (H+L)와 30분 동안 4°C에서 인큐베이션 하였다. 세포를 PBS/1%BSA로 2회 세척하고, PBS/1%BSA에 재현탁하고, BD FACSARRAY™ Bioanalyzer (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)로 분석하였다. 역가 읽기에 기초해서, 각각의 군으로부터 1 동물을 비장 수집 3일 전에 부스트하였다. 비장 조직으로부터 단일 세포 혼탁액을 준비하였고 표준 기술을 사용한 세포 융합에 의해서 하이브리도마를 생성하기 위해 사용하였다. 융합을 위해 두 개의 상이한 골수종 세포주, F0(de St. Groth and Scheidegger, *J. Immunol. Methods*, 35: 1-21 (1980)에 기술됨) 및 P3X63Ag8.653(Kearney et al., *J. Immunol.*, 123: 1548-1550 (1979)에 기술됨)을 사용하였다.

[0093] 하이브리도마 상층액은 CHO-S huLAG-3 ECD 세포에 대한 결합에 대해 스크리닝하고 상기 기술된 바와 같은 형질 감염되지 않은 CHO-S 세포에 대한 결합과 비교하였다. CHO-S huLAG-3 ECD 세포에 대한 결합에 기초하여, 하이브리도마를 48-웰 플레이트로 읊기고 확장하였다.

[0094] 이후 상층액은 높은 수준의 MHCII (LAG-3 수용체)를 내인성으로 발현하는 B-세포주인 DyL650 (human LAG-3 mIgG2a Fc DyL650)로 표지된 인간 LAG-3 mIgG2a Fc가 Daudi 세포에 대한 결합을 차단하는 능력에 대해 시험되

었다. 간단히, 인간 LAG-3 mIgG2a Fc DyL650를 Daudi 세포에 첨가하기 전에 대조군 IgG 또는 항-인간 LAG-3 후보자 모노클로날 항체와 사전 인큐베이션하였다. 차단을 BD FACSCARRAY™ Bioanalyzer를 사용하여 Daudi 세포에 대한 형광의 감소에 의해 측정하였다. 이후 이러한 하이브리도마를 서브클로닝하고 배출 상등액의 생성을 위해 플레이트로 확장시켰다. 이후 항체를 정제하고 CHO-S huLAG-3 ECD 세포에 결합과 Daudi 분석법으로 차단 능력을 모두 확인하기 위해 다시 시험하였다.

[0095] 이러한 실시예의 결과는 하이브리도마 세포 기술을 사용한 항-LAG-3 모노클로날 항체의 생산을 확인하였다.

[0096] 실시예 2

[0097] 본 실시예는 CDR-이식되고 키메라인 항-LAG-3 모노클로날 항체의 설계 및 생성을 기술한다.

[0098] 실시예 1에 기술된 하이브리도마 유래의 항체를 아이소타입화(isotyped) 하고, 항체 중쇄 가변 부위(V_H) 및 경쇄 가변 부위(V_L)를 클로닝하기 위한 RT-PCR을 수행하고, 서열분석하였다. 구체적으로, RNEASY™ kit (Qiagen, Venlo, Netherlands)를 사용하여 하이브리도마 클론의 세포 펠렛(1×10^6 세포/펠렛)으로부터 RNA를 분리하고, oligo-dT-primed SUPERSCRIPT™ III First-Strand Synthesis System (Life Technologies, Carlsbad, CA)을 사용하여 cDNA를 제조하였다. V_L 의 PCR 증폭은 SUPERSCRIPT™ III First-Strand Synthesis System (Life Technologies, Carlsbad, CA)에 추천된 프로토콜로 퇴행성 마우스 V_H 정방향 프라이머(Kontermann and Dubel, *supra*) 및 마우스 $\gamma 1$ 또는 $\gamma 2a$ 불변 부위 역방향 프라이머(각 클론으로부터 유래한 정제된 항체의 아이소타입에 기초함)의 풀을 사용하였다. PCR 산물을 정제하고 pcDNA3.3-TOPO (Life Technologies, Carlsbad, CA)로 클로닝하였다.

[0099] 각 세포 펠렛으로부터 얻은 개별적 콜로니를 선택하고 표준 생거 시퀀싱 방법(Genewiz, Inc., South Plainfield, NJ)을 사용하여 서열분석 하였다. 가변부위 서열을 확인하고 가장 가까운 인간 중쇄 또는 경쇄 V-부위 생식세포계열(germline) 서열과 정렬하였다. CDR-이식을 위한 세 개의 항체를 선택하였고, (1) 5.B11, (2) 5.D7, 및 (3) 1.E10으로 표시한다.

[0100] CDR-이식된 항체 서열은 상기 기술된 각각의 마우스 항체 유래의 CDR 잔기를 가장 가까운 인간 생식세포계열 호몰로그(homolog)로 클로닝함으로써 설계하였다. CDR-이식된 항체 가변부위를 합성하고 분석을 위해 인간 IgG1/ κ 불변부위로 발현시켰다. 또한, 마우스:인간 키메라 항체를 인간 IgG1/ κ 불변부위에 연결된 상기 기술된 마우스 항체의 가변부위를 사용하여 구성하였다. 키메라 및 CDR-이식된 항체를 CHO-S huLAG-3 ECD에 대한 결합에 대하여 그리고 상기 기술된 바와 같은 인간 LAG-3 ECD/Daudi 차단 분석법에서의 활성을 대해서 특징화하였다.

[0101] 또한 키메라 및 CDR-이식된 항체의 기능적 길항체 활성을 항-LAG-3 항체의 존재 하에서 CD4⁺ T-세포의 활성이 IL-2 분비에 의해서 측정되는 인간 CD4⁺ T-세포:수지상 세포가 혼합 램프구 반응(MLR) 분석법으로 시험하였다. LAG-3이 T-세포 기능의 음성적 조절자이기 때문에, LAG-3의 길항은 증가된 IL-2 생산에 의해 측정되는 증가된 T-세포 활성을 야기할 것으로 예상된다. 5.B11, 5.D7, 및 1.E10 CDR-이식된 항체는 MLR 분석법에서 IL-2 활성에서의 증가에 의해 측정됨으로써 길항적 활성을 나타내었다.

[0102] 이 실시예의 결과는 LAG-3에 특이적으로 결합하고 저해하는 키메라 및 CDR-이식된 모노클로날 항체의 생산 방법을 설명한다.

[0103] 실시예 3

[0104] 본 실시예는 인간 LAG-3에 대한 인간화 모노클로날 항체의 친화력 성숙(affinity maturation)을 설명한다.

[0105] 실시예 2에 기술된 두 개의 원래의 젖과 모노클로날 항체에서 유래된 CDR-이식된 항체, 5.D7 및 1.E10에 대해 인 실리코 체성 과변이(in silico somatic hypermutation: iSHM)를 통해서 친화력 성숙을 수행하였다. 이 방법은 NCBI에서 다운로드한 인 비보 성숙된 항체 서열을 비교하고, 그들을 인간 IGHV, IGKV, 및 IGLV 서열 및 그들의 대립형질 형태와 비교하는 컴퓨터 분석에 의해 예측되는 것과 같은 돌연변이를 포함한다(Bowers et al., *J. Biol. Chem.*, 288(11):7688-7696 (2013)에 기술된 것과 같음). 결과물 항체의 LAG-3 결합 특성 뿐만 아니라 상기 기술된 바와 같은 CHO-S huLAG-3 ECD 세포에 결합하는 능력은 표면플라즈몬공명(surface plasmon resonance: SPR)에 의해 분석된다. 용액-기반 친화력 분석 또한 KINEXATM 3000 분석법(Sapidyne Instruments, Boise, Idaho)을 사용하여 분석될 수 있고, 결과는 KINEXATM Pro Software 3.2.6를 사용하여 분석된다. 실험적 변수를 완충액 단독의 비특이적 결합 신호를 최대 신호의 10% 미만으로 제한하면서 0.8 내지 1.2V 사이에서 항

체 단독의 최대 신호에 도달하도록 선택하였다. 50 mM Na₂CO₃ 내에서 인간 또는 cynoWFP-LAG3(1mL에 50 µg)의 용액에서 회석함으로써 아줄락톤 비드(50mg)를 항원으로 코팅하였다. 용액을 상온에서 2시간 동안 회전시켰고, 비드를 피코퓨지(picofuge)에서 펠렛화 하고 차단 용액(10 mg/mL BSA, 1 M Tris-HCl, pH 8.0)으로 2회 세척하였다. 비드를 차단 용액(1mL)에 재현탁하고, 상온에서 1시간 동안 회전시키고, 25 부피의 PBS/0.02% NaN₃로 회석하였다. 친화력 측정을 위한, 이차 항체는 ALEXFLUOR™ 647 염료-항-인간 IgG(500 ng/mL)이다. 시료 항체 농도를 일정하게 유지한 반면(50 pM 또는 75 pM), 인간 또는 시노몰구스(cynomolgus) WFP-LAG-3 항원을 1 µM 내지 17 pM의 일련의 3배 회석을 사용하여 적정하였다. 모든 시료를 PBS, 0.2% NaN₃, 1 mg/mL BSA에 회석하고 상온에서 30시간 동안 평형이 되도록 하였다. 추가적으로, 최대 신호 및 비특이적 결합 신호를 결정하기 위하여 항체 및 단지 완충액만을 포함하는 시료를 각각 시험하였다.

[0106] 선택된 항체의 열적 안정성을 McConnell et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 26: 151 (2013)에 기술된 바와 같은 씨모플루어 분석법(Thermofluor assay)을 사용하여 측정하였다. 이 분석법은 소수성 형광 염료가 폴딩되지 않은 단백질로서 노출된 단백질 표면상의 소수성 패치에 결합하는 능력을 통해 안정성을 측정한다. 단백질의 50%가 폴딩되지 않은 온도(T_m)를 결정하여 열적 안정성을 측정한다. 이 분석법은 5.D7 모노클로날 항체 변이체가 약물 개발을 위해 적절한 허용가능한 녹는점(T_ms)을 갖는 것을 나타내었다(즉, 70°C 이상).

[0107] 시험된 항체의 인 비보 약동학과 관련된 잠재적 쟁점들의 위험성 제거는 타겟 음성 세포에 대한 비-특이적 결합의 측정을 통해 수행하였다(예를 들어, Hotzel et al., *mAbs*, 4: 753-760 (2012) 참조). 유세포분석-기반 분석법을 사용하여 항체를 HEK 293f 세포에 대한 결합을 위해 시험하였다. 결과는 비-특이적 결합이 5.D7에 대해 낮았고 2차 정제 단계를 통해 추가적으로 제거될 수 있음을 나타내었다.

[0108] 본 실시예의 결과는 LAG-3에 대항하는 인간화 모노클로날 항체의 친화력 성숙의 방법을 확인한다.

[0109] 실시예 4

[0110] 본 실시예는 진화 가능한 라이브러리로부터 인간 LAG-3에 대한 항체를 동정하는 방법을 나타낸다.

[0111] 인간 공여자-유래 재조합 (D)J 부위에 결합된 생식세포계열 서열 V-유전자 부분에 기초한 IgG 진화 가능한 라이브러리를 Bowers et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(51): 20455-20460 (2011)에 기술된 바와 같이 구성하였다. IgG 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 분리된 에피솜 벡터로 클로닝하였다(Horlick et al., *Gene*, 243(1-2): 187-194 (2000)), 각각의 벡터는 구별되는 항생제 선택 마커를 갖는다. HC 벡터를 항체가 세포 표면에 제시되는 것뿐만 아니라 조직 배양 배지로 분비되도록 구성하였다(Horlick et al., *J. Biol. Chem.*, 288(27): 19861-19869 (2013)). HC 및 LC의 다양한 세트를 HEK293 세포로 공동-형질감염시켰고 약 10⁹ 세포로 확장하였다. 이후 세포 라이브러리가 스트렙타비딘(SA)-결합된 자성 비드(catalog # 11047, Life Technologies, Carlsbad, CA) 단독 및 SA-결합된 자성 비드로 코팅된 연판되지 않은 비오틴화된 항원에 대해 각각 2회의 음성 선택이 되도록 하였다. 이후 인간 LAG-3 mIgG2a Fc로 직접 코팅된 자성 비드 또는 비오틴화된 LAG-3 ECD mIgG1 Fc로 코팅된 SA-결합된 자성 비드로 1회의 양성 선택을 수행하였다. 양성적으로 선택된 세포를 회석하고 96-웰 형식에 대략 1-10 세포/웰의 밀도로 플레이팅 하였다. 결과로 얻은 콜로니를 딸 플레이트로 확장하였고 각각의 집단의 일부를 FACSARRAY™ 분석에 의해서 LAG-3 ECD mIgG1 Fc DyL650에 대한 결합을 시험하였다. 또한 LAG-3 ECD mIgG1 Fc에 결합하는 능력에 대하여 BIACORE™에 의해 상등액으로 분비된 항체를 시험하였다.

[0112] FACSARRAY™ 분석 및/또는 BIACORE™에 의한 결합에 의해 인간 LAG-3 mIgG2a Fc DyL650에 대해 특이적 염색을 나타낸 세포를 분리를 위하여 확장시켰고 서열분석을 위해 제출하여 인간 LAG-3에 대해 결합할 수 있는 특정 HC/LC 조합을 회수하였다. 세포 집단에서 발견되는 항체의 HC 및 LC를 인코딩하는 개방 해독 틀(open reading frames: ORFs)을 PCR에 의해 구조하였다. 일반적으로, 복수 HC/LC 서열은 서열분석에 의해 발견된다. 일부 경우에 필요한 HC/LC 조합은 인간 LAG-3 mIgG2a Fc DyL650로 한 첫번째 FACS 분리에 의해서 관심 있는 모노클로날 항체를 발현하는 세포를 풍부하게 함으로써 동정되었다. 높은 항체 발현 및 인간 LAG-3 mIgG2a Fc DyL650에 대한 결합의 양성을 나타내는 세포의 집단을 분리하였고 이후에 서열분석되도록 하였다. 전체적으로, 12개의 상이한 HC/LC 쌍을 추가적 특징화를 위해 적합한 잠재적 특이적 항-LAG-3 항체 히트(hit)로 동정하였다. 이러한 전략을 A1/A14, A2, A3/A17, A4/A19, A5/A16, A6, A8/A20, A9, A10/A15, A11, A12, 및 A13으로 표지하였다.

[0113] 또한 항체를 그들의 시노몰구스 원숭이 LAG-3 단백질(cyno LAG-3)에 대한 결합 능력에 대하여 특징화하였다. 라이브러리로부터 동정한 이러한 생식세포계열 항체는 세포 표면 상에 발현된 항원에 결합하기에 너무 약하기 때문에, 인간 항원에 유사한 가용성 항원을 DyL650로 표지하고(cyno LAG-3 mIgG2a Fc DyL650) 이후 세포 표면에

항체 전략을 나타내는 HEK293 세포와 인큐베이션 하였다. 8개의 항체 전략이 진화 가능한 라이브러리에서 동정되었고 시험하였고 cyno LAG-3 ECD mIgG1 Fc에 대한 결합 능력을 나타내었다.

[0114] 본 실시예의 결과는 인간 및 비-인간 LAG-3에 대한 모노클로날 항체가 진화 가능한 라이브러리의 사용하여 동정될 수 있음을 확인한다.

[0115] 실시예 5

[0116] 본 실시예는 진화 가능한 라이브러리를 사용하여 인간 LAG-3에 대한 항체의 친화력 성숙을 확인한다.

[0117] 실시예 4에서 기술한 진화 가능한 라이브러리로부터 동정한 각각의 항체의 HC 및 LC를 공동-발현하는 안정한 세포주를 활성화된 유도 시티딘 테아미나제(activation induced cytidine deaminase: AID)로 형질감염하여 인 비트로 SHM을 시작하였다. AID를 또한 라이브러리 스크린으로부터 확장된 세포의 원래의 혼합된 집단으로 직접 형질감염 하였다. 모든 경우에, 세포 집단을 항원에 대한 IgG 발현 및 결합 모두에 대해 염색하였고, 별크 집단으로서 유세포분석에 의해 수집하였고, 이후 다음 세대 서열분석(next generation sequencing: NGS)에 의한 서열분석을 위해서 확장하였다. 이 과정을 주기적으로 반복하여 각 전략에 대해 중쇄 및 경쇄의 가변부위 및 이들의 유도체에 SHM-유래 돌연변이를 축적하였다. 친화력의 향상을 (1) SPR, (2) CHO-S huLAG-3 ECD 세포에 대한 결합 능력, 및 (3) MLR 분석법에서 활성에 의해서 모니터링하였다. 각각의 항체의 친화력이 향상됨에 따라, 선택의 엄격성은 새로운 돌연변이의 동정 및 재조합을 통하여 친화력 목표가 달성될 때까지 증가하였다.

[0118] 상기 기술한 바와 같은 씨모플루어 분석법을 사용하여 선택된 항체의 열적 안정성을 측정하였다. 이 분석법은 A17 전략에서 얻은 선택 모노클로날 항체가 약물 개별을 위해 적절한 허용가능한 T_ms를 갖는다는 것을 나타내었다. 또한 유세포분석-기초 분석법을 사용하여 항체를 HEK 293f 세포에 대한 결합에 대하여 시험하였다. 결과는 비-특이적 결합이 선택 A17 후보에 대하여 낮음을 나타내었다.

[0119] 상기 기술된 바와 같이, 선택된 항체를 DyL650로 표지된 인간 LAG-3 mIgG2a Fc(인간 LAG-3 mIgG2a Fc DyL650)의 Daudi 세포에 대한 결합을 차단하는 능력에 대하여 시험하였다. 항체를 중화하는 용량 범위를 가용성 LAG-3과 사전 인큐베이션 하였고 유세포 분석에 의해 분석하였다. 특정 친화력-성숙 항-LAG-3 항체는 가용성 LAG-3과 MHCII의 상호작용을 완전히 저해하였다.

[0120] 본 실시예의 결과는 진화 가능한 라이브러리를 사용하여 동정된 LAG-3에 대한 모노클로날 항체의 친화력 성숙 방법을 확인하였다.

[0121] 실시예 6

[0122] 본 실시예는 본 발명의 항-LAG-3 모노클로날 항체가 인 비트로에서 단독으로 또는 항-PD-1 항체 또는 항-TIM-3 항체와 조합하여 LAG-3 신호전달을 저해하고 T-세포 활성을 향상시킬 수 있음을 나타낸다.

[0123] 항-LAG-3 및 항-PD-1 조합 연구를 위한 변수를 확립하기 위해서, 항-PD-1 항체 APE02058을 상기 기술된 인간 CD4+ T-세포 MLR 분석법에서 용량-반응에서 적정하였다. 다중 MLR 분석법에서 항-PD-1 항체 적정으로 얻은 결과에 기초하여, 133pM(대략 EC50) 및 13pM(대략 EC10)을 조합하여 항-LAG-3 모노클로날 항체로 하는 길항체 연구를 위한 연구를 위해 선택하였다. 항 PD-1의 133pM 또는 13.3pM 조합에서, 항-LAG-3 모노클로날 항체의 EC50이 690pM(항-LAG-3 단독)에서 40pM (+133pM 항-PD-1) 또는 200pM(+13.3pM 항-PD-1)으로 감소하였고, 이는 효능에서 각각, 17-배 및 3-배 증가이다.

[0124] 항-LAG-3 및 항-TIM-3 조합 연구를 위한 변수를 확립하기 위해, 항-LAG-3 항체 APE05505를 상기 기술된 인간 CD4+ T-세포 MLR 분석법에서 용량 반응에서 적정하였다. 다중 MLR 분석법에서 항-LAG-3 항체 적정으로 얻은 결과에 기초하여, 2nM(대략 EC50) 및 2nM(대략 EC10)을 조합하여 항-TIM-3 모노클로날 항체로 하는 길항체 연구를 위해 선택하였다. 항 LAG-3의 2nM 또는 0.2nM 조합에서, 항-LAG-3 mAb의 EC50이 11nM(항-LAG-3 단독)에서 6nM (+0.2nM 항-TIM-3) 또는 3nM(+2nM 항-TIM-3)으로 감소하였고, 이는 효능에서 각각, 1.8-배 및 3.6-배 증가이다.

[0125] 본 실시예의 결과는 본 발명의 LAG-3 결합체가 단독으로 및 면역 체계의 다른 음성 조절자의 길항체와 조합하여 LAG-3 생물학적 활성을 저해할 수 있음을 나타낸다.

[0126] 실시예 7

[0127] 본 실시예는 본 발명의 항-LAG-3 모노클로날 항체가 인 비보에서 항-PD-1 항체와 조합하여 LAG-3 신호전달을 저

해하고 T-세포 활성을 향상시킬 수 있음을 나타낸다.

[0128] MC38 동계 종양 모델에서 항-마우스-LAG-3 대용 모노클로날 항체(mAb C9B7W, BioXcell, West Lebanon, New Hampshire)의 활성을 단독으로 또는 항-마우스- PD-1 대용 모노클로날 항체(mAb RMP1-14, BioXcell, West Lebanon, New Hampshire)와 조합하여 시험하였다. 10마리 동물의 군에 1×10^6 MC38 세포를 피하 주사하였다. 접종 10일 후에, 동물들을 종양 크기에 대해 무작위 추출하였다. 마우스를 5mg/kg의 항-PD-1 모노클로날 항체 및/ 또는 10mg/kg의 항-LAG-3 모노클로날 항체로 1, 4, 8, 및 11일차에, 각각 총 4 용량의 항체 또는 항체의 조합을 처리하였다. 종양을 매주 2회 측정하여 처리에 대한 반응을 측정하였다. 항-PD-1 +항-LAG-3 조합은 각각의 단일 물질 단독에 비해서 종양 성장을 감소시키는데 더욱 효과적이었다. PD-1-단독 군에서의 7마리 및 항-LAG-3-단독 군에서의 0마리에 비하여, 조합으로 처리된 군의 모든 10 마리 동물에서 완전한 반응이 관찰되었다. 이후 조합 군에서 얻은 완전한 반응을 나타내는 9마리의 동물에 4×10^6 MC38 세포로 피하 접종에 의해서 다시 챌린지하였다. 다시 챌린지된 군에서의 동물은 측정 가능한 종양이 발달하지 않은 반면, 동일한 양의 세포가 주입된 모든 대조군 나이브 마우스는 뚜렷한 종양이 성장하였다.

[0129] 또한 Colon26 동계 종양 모델에서 기술된 대용 모노클로날 항체의 활성을 단독으로 또는 조합하여 시험하였다. 12마리의 동물 군을 5×10^5 Colon26 세포로 피하 주입하였다. 마우스를 10 mg/kg의 항-PD-1 항체 및/또는 10 mg/kg의 항-LAG-3 항체로 4, 7, 11, 및 14일차에, 각각 총 4 용량의 항체 또는 항체의 조합을 처리하였다. 종양을 매주 2회 측정하여 처리에 대한 반응을 측정하였다. 항-PD-1 +항-LAG-3 조합은 각각의 단일 물질 단독에 비해서 종양 성장을 감소시키는데 더욱 효과적이었다. PD-1-단독 군에서의 3마리 및 항-LAG-3-단독 군에서의 1마리에 비하여, 조합군에서의 12마리 중 10마리 동물에서 완전한 반응이 관찰되었다. 이후 조합 군에서 얻은 완전한 반응을 나타내는 9마리의 동물에 5×10^5 Colon26 세포로 다시 챌린지하였다. 다시 챌린지된 군에서의 동물은 측정 가능한 종양이 발달하지 않은 반면, 동일한 양의 세포가 주입된 모든 대조군 나이브 마우스는 뚜렷한 종양이 성장하였다.

[0130] 본 실시예의 결과는 본 발명의 LAG-3 결합제가, 인 비보에서 면역 체계의 다른 음성 조절자의 길항제와 조합하여, LAG-3 생물학적 활성을 저해할 수 있음을 나타낸다.

[0131] 실시예 8

[0132] 본 실시예는 동계 마우스 종양 모델에서 항-LAG-3 항체 단독 또는 항-PD-1 항체와 조합에서의 항-종양 활성에 대한 항체 아이소타입의 효과를 나타낸다.

[0133] 랫트 하이브리도마 세포주에서 얻은 항-마우스 LAG-3을 중화하는 항체(mAb C9B7W, BioXcell, West Lebanon, NH)의 가변부위를 클로닝하고 서열분석한 후 마우스 LAG-3을 인식하는 IgG1 (D265A) 및 IgG2a 아이소타입의 대용 항체를 생성하였고 마우스 IgG1 또는 마우스 IgG2a 발현 벡터로 클로닝하였다. 이후 이러한 항체를 단독으로 또는 BioXcel (mAb RMP1-14, West Lebanon, NH)에서 구입한 랫트 항체로부터 유사하게 생성된, 마우스 PD-1을 인식하는 마우스 IgG1(D265A) 대용 항체와 조합하여 효능을 시험하였다. 구체적으로, Colon26 결장 선암종 세포 (5×10^5 s.c.)를 Balb/c 마우스로 이식하고 3일 동안 성장시켰다. 마우스를 12마리 동물/군의 7개 군으로 무작위적으로 나누고 4, 7, 11, 및 14일 차에 각각의 항체 또는 항체 조합을 표 1에 기재된대로 투여하였다. 일치하는 아이소타입 항체가 주입된 마우스를 대조군으로 사용하였다. 종양 부피를 연구가 끝날때까지 매주 2회 측정하였다.

표 1

군	처리	용량
1	아이소타입 IgG2a + 아이소타입 IgG1(D265A)	10 mg/kg, 1 mg/kg
2	아이소타입 IgG1 (D265A)	10 mg/kg
3	항-mPD-1 IgG1(D265A)	1 mg/kg
4	항-mLAG-3 IgG2a	10 mg/kg
5	항-mLAG-3 IgG1(D265A)	10 mg/kg
6	항-mPD-1 IgG1(D265A) + 항-mLAG-3 IgG2a	1 mg/kg, 10 mg/kg
7	항-mPD-1 IgG1(D265A)+ 항-mLAG-3 IgG1(D265A)	1 mg/kg, 10 mg/kg

[0135] 본 실시예의 결과를 도 1A 및 1B에 나타내었고, 최소의 작동자 기능을 갖는 단일-물질 항-마우스 LAG-3 항체(즉

IgG1 (D265A))가, 종양 성장에 대해 뚜렷한 효과를 갖지 않는 작동자 기능을 갖는 항-마우스 LAG-3 항체(즉, IgG2a)와 비교하여, 항-종양 효능을 갖는 것을 나타낸다.

[0136] 또한, 도 1A는 최소의 작동자 기능을 갖는 항-마우스 LAG-3 항체(즉, IgG1(D265A))가, 항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체 단독에 비하여, 항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체의 요법과 조합하여 증가된 항-종양 활성을 보여주는 것을 나타낸다. 그러나, 항-마우스 PD-1 항체와 조합한 온전한 작동자 기능을 갖는 항-마우스 LAG-3 항체(IgG2a)는 항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 단독에 비하여 덜 효능이 있고, 이것은 항체의 작동자 기능이 아마도 항-마우스 PD-1 매개된 효능을 방해할 것을 제시한다.

[0137] 도 1B는 처리 군 3(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체 처리된 동물), 군 7(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체와 항-마우스 LAG-3 IgG1(D265A) 항체의 조합), 및 군 6(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체와 항-마우스 LAG-3 IgG2 항체의 조합)에서 얻은 각각의 동물에서 시간에 따른 종양 부피의 그래프를 제공한다. 군 7(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체와 항-마우스 LAG-3 IgG1(D265A)의 조합)에서, 연구의 종기에 8/12마리의 동물이 눈에 보이는 종양 성장을 갖지 않았다. 대조적으로, 군 6(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체와 항-마우스 LAG-3 IgG2 항체)에서 단지 3/12 마리의 동물이 연구의 종기에 눈에 보이는 종양 성장을 갖지 않았다. 군 3(항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 단독)에서, 6/12 마리의 동물이 연구의 종기에 종양이 없었고, 이는 항-마우스 PD-1 IgG1(D265A) 항체와 조합하여 투여된 경우 항-마우스 LAG-3 IgG2 항체의 작동자 기능에 의해 방해되었음을 제시한다.

[0138] 본 실시예의 결과는 항-마우스 LAG-3 및 항-마우스 PD-1 항체가 작동자 기능 없이, 단독으로 또는 조합하여 마우스 동계 종양 모델에서 종양 성장을 저해시킬 수 있음을 나타낸다. 효능은 작동자 기능을 갖는 항-마우스 LAG-3 항체를 사용하여 관찰되지 않았고 추가적으로 항-PD-1 매개된 효능을 방해할 수 있다.

0139] 실시예 9

[0140] 본 실시예는 본 발명의 항-LAG-3 모노클로날 항체 저해 활성이 수화 시간에 기초한 혼합 림프구 반응에서 항-PD-1 모노클로날 항체의 그것과 구별될 수 있고 PD-1 및 LAG-3 발현과 관련됨을 나타낸다.

[0141] CD4+ T-세포의 활성이 항-LAG-3 항체의 존재 하에서 IL-2 분비 측정에 의해서 분석되는 인간 CD4+ T-세포 혼합된 림프구 반응(MLR) 분석법으로 기능적 LAG-3 길항제 항체를 시험하였다. 항-LAG-3 항체를 길항적 항-PD-1 항체와 나란히 시험하였고, 여기서 항체를 상이한 시점에서 첨가 및/또는 수화하였다. 구체적으로, 인간 공여자로부터 얻은 단리된 말초 혈액 단핵구를 수지상 세포(DC)로 분화시킨 후 두번째 공여자로부터 단리된 CD+ T-세포와 혼합하였다. 공동 배양의 시작시에 또는 공동-배양의 시작 24시간 후에 저해 항체를 첨가하였다. IL-2 수준을 항체 첨가 24 및 48시간 후에 측정하였다.

[0142] LAG-3 및 PD-1의 길항이 증가된 IL-2 생산에 의해 측정된 바와 같이 증가된 T-세포 활성을 야기할 것으로 예상되었다. MLR 분석법에서, 분석의 시작시에 첨가된 경우, 항-PD-1 항체는 항체 첨가 후 24 및 48시간 후 모두에서 IL-2 분비를 증가시킨 반면, 항-LAG-3 항체는 48시간에 측정된 경우 IL-2 분비를 증가시켰으나, 24시간에는 그렇지 않았다. 저해 항-LAG-3 또는 항-PD-1 항체가 공동-배양 시작 24시간 후에 첨가되고 72시간에 수화된 경우, 항체 모두가 활성이고 EC50이 동등한 것으로 나타났다(도 2A). 이는 24-72 시간에 관찰된 증가된 PD-1 발현과 같은 발현과 관련이 있지만, LAG-3이 48 및 72 시간 후 분석에서 발현되는 것으로 보인다(도 2B).

[0143] 본 실시예의 결과는 LAG-3 저해의 효과가 타겟 발현과 관련 있음, 및 LAG-3 발현이 PD-1보다 일시적으로 나중에 발생한다는 것을 나타낸다.

[0144] 본원에 인용된 간행물, 특히 출원서, 및 특허를 포함하는 모든 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참고문헌으로 포함되도록 지시된 것과 동일한 범위로 본원에 참고문헌으로 포함되며, 본원에 그 전체가 기재된다.

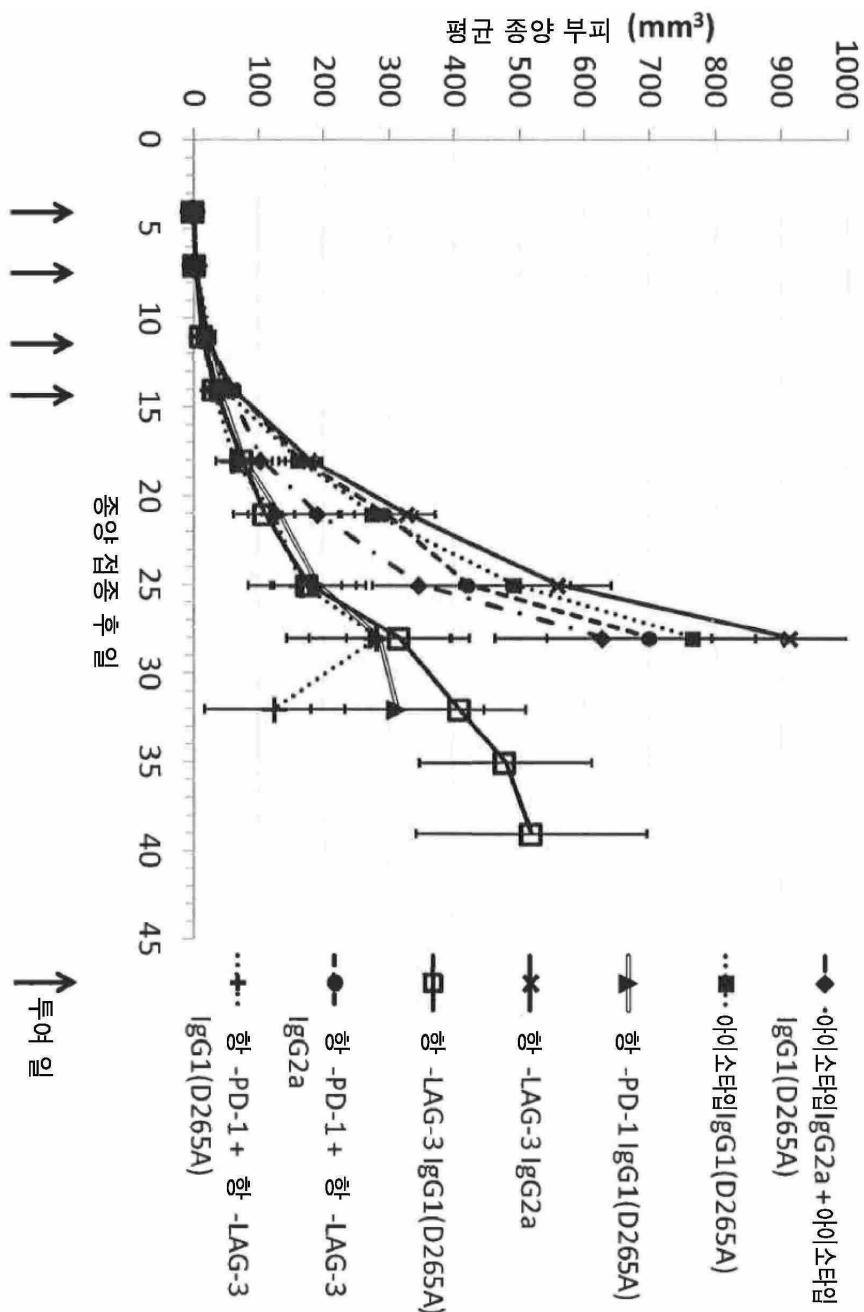
[0145] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 하기 청구항의 문맥에서) 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 "하나 이상" 및 유사한 지시대상의 사용은, 본원에 다르게 지시되거나 문맥에 의해 명백하게 부인되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 커버하는 것으로 해석된다. 하나 또는 그 이상의 항목의 목록(예를 들어, "A 및 B 중 하나 이상") 다음 용어 "하나 이상"의 사용은, 본원에 다르게 지시되거나 문맥에 의해 명백하게 부인되지 않는 한, 나열된 항목으로부터 선택되는 하나의 항목(A 또는 B) 또는 나열된 항목(A 및 B) 중 두개 또는 그 이상의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해된다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함하는" 및 "함유하는"은 다르게 지시되지 않는 한 개방형 말단 용어로 이해된다(즉, "포함하나, 이에 제한되는 것은 아닌"). 본원에서 값의 범위를 인용한 것은, 본원에 다르게 지시되지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별적인 값을 지칭하는 약식 방법으로서의 역할을 하는 것으로 의도되며, 각각의 개별적인 값은 본원에 개별적으로 인용된 것과 같이 명세서에 포함된다. 본원에 기

술된 모든 방법은 본원에 다르게 지시되지 않거나 문맥에 의해서 명백히 부인되지 않는 한 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 그리고 모든 실시예, 또는 예시적인 언어(예를 들면, "~와 같은")의 사용은 다른 방식으로 청구되지 않는 한 단지 본 발명을 더 잘 예시하고자 의도하는 것이며 본 발명의 범위에 대한 제한을 제안하는 것이 아니다. 명세서 내 어떠한 언어도 본원의 실시에 필수적인 임의의 비-청구된 요소를 지시하는 것으로 이해되지 않는다.

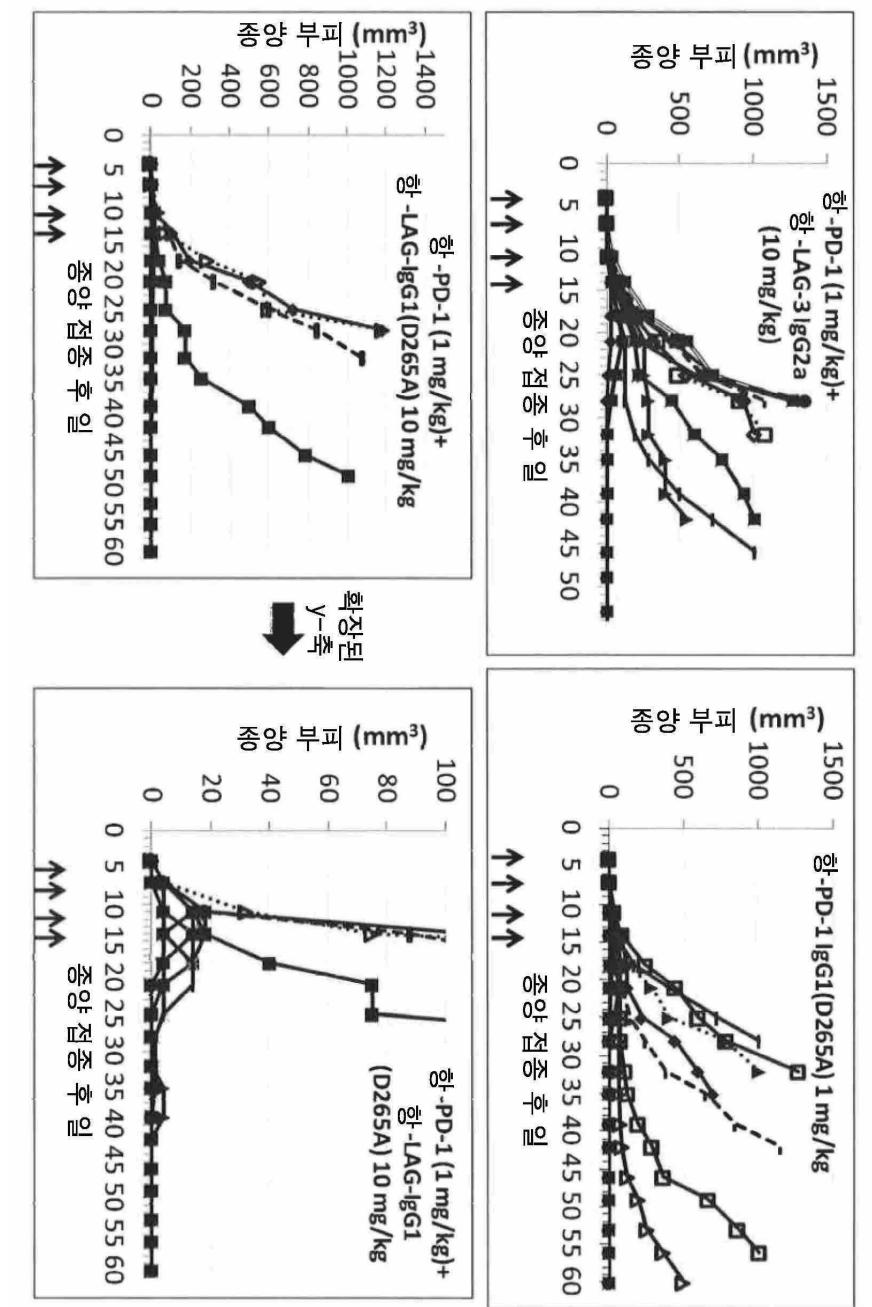
[0146] 본원에 기술된 본 발명의 바람직한 구현예는, 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 방식을 포함하며 본원에 기술된다. 이러한 바람직한 구현예의 변형은 상기에 기술된 설명을 읽음으로써 당업자에게 분명해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 이러한 변형을 적절하게 이용할 것으로 기대하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시될 수 있음을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법률에 의해 허용되는 바에 따라 본 명세서에 첨부된 청구범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에 다르게 지시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백하게 부인되지 않는 한, 가능한 이들의 모든 변형에서 상기 기술된 구성요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

도면

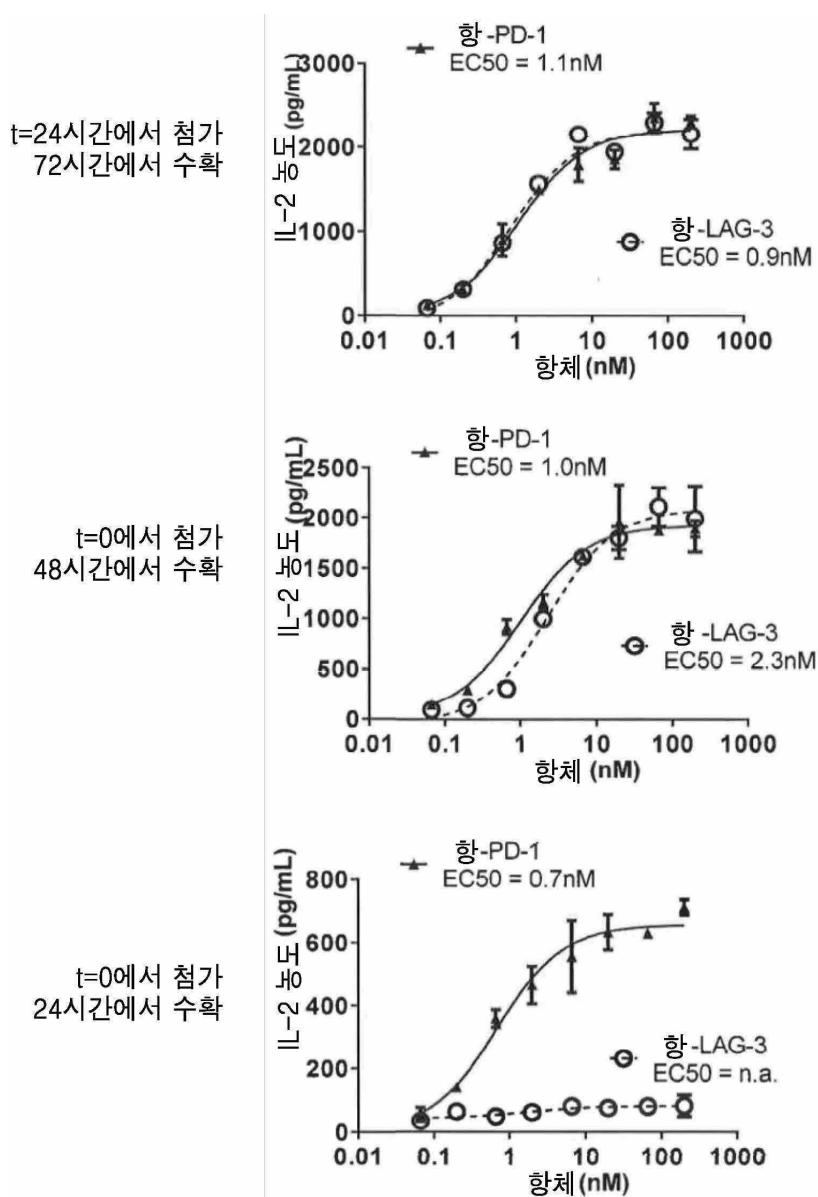
도면 1a



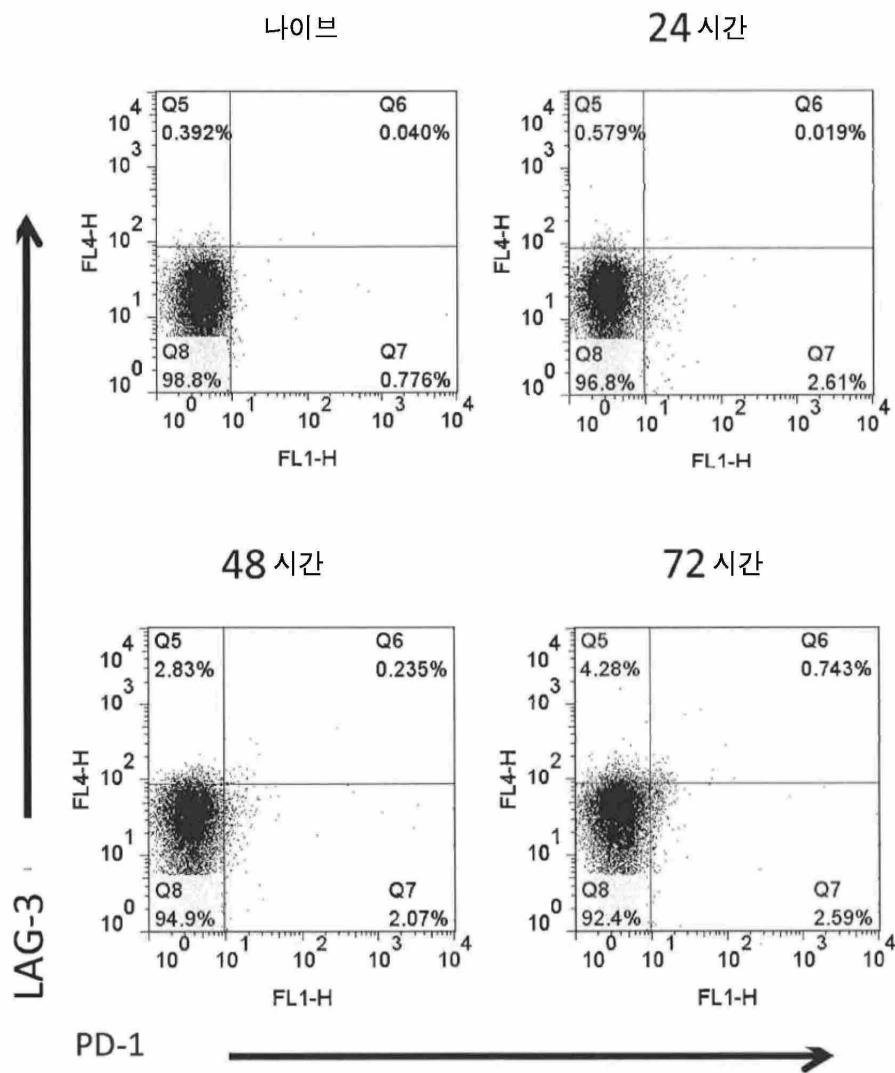
도면 1b



도면2a



도면2b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AnaptysBio, Inc.

<120> ANTIBODIES DIRECTED AGAINST LYMPHOCYTE ACTIVATION GENE 3 (LAG-3)

<130> 723163

<150> US 62/111,486

<151> 2015-02-03

<160> 200

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa1 is asparagine (Asn) or serine (Ser)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa2 is lysine (Lys), tyrosine (Tyr), or asparagine (Asn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(38)

<223> Xaa3 is lysine (Lys) or glutamine (Gln)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa4 is isoleucine (Ile) or methionine (Met)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (53)..(53)

<223> Xaa5 is alanine (Ala) or proline (Pro)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa6 is glycine (Gly), asparagine (Asn), or aspartic acid (Asp)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(61)

<223> Xaa7 is alanine (Ala) or serine (Ser)

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa8 is glutamine (Gln) or arginine (Arg)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa9 is aspartic acid (Asp) or asparagine (Asn)

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Xaa Ile Xaa Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Xaa Glu Asn Xaa Asp Ser Glu Tyr Xaa Ser Lys Phe

50 55 60

Xaa Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Xaa Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 3

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 4

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 4

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

<210> 5

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 5

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

100 105 110
Ser Ser

<210> 7
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 8

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

<210> 9
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 9

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

35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 10
<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 11

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Asn Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

<210> 12
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 12

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

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

100 105 110
 Ser Ser

<210> 13

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 13

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 14

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 15

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100	105	110
Ser Ser		
<210> 16		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 16		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp		
20	25	30
Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
35		
40		
45		
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
100		
105		
110		
Ser Ser		
<210> 17		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 17		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
15		

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 18
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 18
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

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

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 19

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 20

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 20

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

<210> 21

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 21

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 22
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 22

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

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

 100 105 110
 Ser Ser

<210> 23
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 24

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

<210> 25
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 25

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

35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 26
 <211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ser Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 27

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

<210> 28
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 28

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

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

100 105 110
 Ser Ser

<210> 29

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 30

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asn Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 31

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100	105	110
Ser Ser		
<210> 32		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 32		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Asp		
20	25	30
Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
35		
40		
45		
Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
100		
105		
110		
Ser Ser		
<210> 33		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 33		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
15		

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Lys Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 34

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 34

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

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

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100	105	110
-----	-----	-----

Ser Ser

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa1 is arginine (Arg) or glycine (Gly)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa2 is threonine (Thr) or isoleucine (Ile)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa3 is threonine (Thr) or alanine (Ala)

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(28)..(28)

<223> Xaa4 is serine (Ser) or phenylalanine (Phe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa5 is serine (Ser) or phenylalanine (Phe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa6 is serine (Ser) or isoleucine (Ile)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa7 is glycine (Gly) or arginine (Arg)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa8 is serine (Ser) or asparagine (Asn)

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (78)..(78)
<223> Xaa9 is phenylalanine (Phe) or leucine (Leu)

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (83)..(83)
<223> Xaa10 is asparagine (Asn) or serine (Ser)
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (84)..(84)
<223> Xaa11 is serine (Ser) or phenylalanine (Phe)

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (96)..(96)
<223> Xaa12 is alanine (Ala) or valine (Val)

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (100)..(100)

<223> Xaa13 is aspartic acid (Asp) or asparagine (Asn)

<400> 35
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Xaa Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Lys Leu Xaa Xaa Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa
85 90 95
Arg Glu Gly Xaa Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

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

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 39

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Arg Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 42

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Arg Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 44

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Arg Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 45
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 45

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

Lys Leu Ser Phe Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Arg Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 47

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Arg Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85	90	95
----	----	----

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 49

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Phe Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val			
85	90	95	
Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser			
115			

<210> 51

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 51

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Arg Glu Gly Asn Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 52

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 53

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 54

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Phe Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Glu Gly Asn Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 55

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Phe Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20	25	30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val		
85	90	95
Arg Glu Gly Asn Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 57		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (2)..(2)		
<223> Xaa1 is valine (Val) or isoleucine (Ile)		
<220><221		
> MISC_FEATURE		
<222> (25)..(25)		
<223> Xaa2 is cysteine (Cys) or serine (Ser)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (34)..(34)		
<223> Xaa3 is glycine (Gly) or serine (Ser)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (35)..(35)		
<223> Xaa4 is asparagine (Asn) or aspartic acid (Asp)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (55)..(55)		
<223> Xaa5 is lysine (Lys), glycine (Gly), asparagine (Asn), serine		

(Ser), or leucine (Leu)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa6 is valine (Val) or isoleucine (Ile)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(94)

<223> Xaa7 is serine (Ser), alanine (Ala), or glycine (Gly)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (98)..(98)

<223> Xaa8 is histidine (His) or tyrosine (Tyr)

<400> 57

Asp Xaa Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Xaa Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30
----	----	----

Asp Xaa Xaa Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Xaa Xaa Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Xaa Gln Ser

85	90	95
----	----	----

Thr Xaa Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Thr

<210> 58

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 58

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 59

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 59

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

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

<210> 60
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 60

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

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

100	105	110	
Arg Thr			

<210> 61
<211> 114
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 61

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 62

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 62

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Asn Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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

<210> 63

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 63

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

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

100	105	110
Arg Thr		

<210> 64

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 64

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 65

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 65

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ala Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 66

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 66

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 67

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 67

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr

<210> 68

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 68

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 69

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 69

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
Arg Thr		
<210> 70		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 70		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser		
20	25	30
Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35 40 45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser		
85	90	95
Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100 105 110		
Arg Thr		
<210> 71		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 71		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
15		

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr

<210> 72
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 72
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 73

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 73

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 74

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 74

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

<210> 75

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 75

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr

<210> 76
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 76

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

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

 100 105 110
 Arg Thr

<210> 77
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 77

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 78

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 78

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 79
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 79

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

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

100 105 110
 Arg Thr

<210> 80
 <211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 80

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr

<210> 81

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 81

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

<210> 82
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 82
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

<210> 83

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 83

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 84

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 84

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 85

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 85

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
Arg Thr		
<210> 86		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 86		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser		
20	25	30
Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35 40 45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser		
85	90	95
Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr		
<210> 87		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Sequence		
<400> 87		
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
15		

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr

<210> 88
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 88
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr

<210> 89

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (49)..(53)

<223> the subsequence Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 is deleted or is

Tyr-Asp-Ala-Ser-Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(94)

<223> Xaa6 is threonine (Thr) or isoleucine (Ile)

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Xaa Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val

115

<210> 90

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val

115

<210> 91

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 92

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
15		

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

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

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

<210> 93

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 93

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaaacaggcc	120
cctggaaaag ggcttgatgt gattggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

gcctcgaaat tccaggcgag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 94

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 94

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gaaacaggcc	120
cctggaaaag ggcttgatgt gattggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

gcctcgaaat tccaggcgag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 95

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 95

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaaacaggcc	120
cctggaaaag ggcttgatgt gattggatgg attgatcctg agaataacga tagtgaatat	180

gcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 96	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 96	
gagggtccagc tggtagtc tggtggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaaacaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 97	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 97	
gagggtccagc tggtagtc tggtggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180
gcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 98	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 98	

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtg gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc 60
 tcctgcaagg cttctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaaacaggcc 120
 cctgaaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatgacga tagtgaatat 180

gcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc 300
 gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc 344

<210> 99

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 99

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtg gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc 60
 tcctgcaagg cttctggatt taacattttt gacgactata tacactgggt gcagcaggcc 120
 cctgaaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggtga tagtgaatat 180

gcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc 300
 gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc 344

<210> 100

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 100

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtg gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc 60
 tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc 120
 cctgaaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggtga tagtgaatat 180

gcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc 300
 gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc 344

<210> 101

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 101

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

gcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 102

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 102

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

gcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 103

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 103

gagggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt taacattaaat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180

tcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
---	-----

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgtttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 104	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 104	
gaggtccagc tggtagtgc tggttgcgtgt gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacatttat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgtatcctg agaataatga tagtgaatat	180
gcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgtttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 105	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 105	
gaggtccagc tggtagtgc tggttgcgtgt gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgtatcctg agaataatga tagtgaatat	180
gcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgtttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 106	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 106	
gaggtccagc tggtagtgc tggttgcgtgt gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60

tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctgaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180
gcctcgaagt tccggggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact ggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344
<210> 107	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 107	
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctgaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact ggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344
<210> 108	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 108	
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctgaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccggggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact ggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344
<210> 109	
<211> 344	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 109

gagggtccagc tggtaacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaaatc	60
tcctgcagg cttctggatt ttccatttat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180

tcctcgaagt tccggggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagg	344

<210> 110

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 110

gagggtccagc tggtaacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaaatc	60
tcctgcagg cttctggatt ttccatttat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180

tcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagg	344

<210> 111

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 111

gagggtccagc tggtaacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaaatc	60
tcctgcagg cttctggatt taacatttat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180

tcctcgaagt tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300

gggggctact	ggggcaagg	gaccacggc	accgtctcct	cagc	344	
<210>	112					
<211>	344					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					
<220><223>	Synthetic Sequence					
<400>	112					
gagggtccagc	tggtagtc	tgggctgag	gtgaagaagc	ctgggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	ttccattaaa	gacgactata	tacactgggt	gcagcaggcc	120
cctgaaaaag	ggcttgagtg	gatggatgg	attgatcctg	agaatggta	tagtgaatat	180
tcctcgaaat	tccaggcag	agtaccata	accgtggaca	cgtctacaaa	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtac	gtacgcttc	300
gggggctact	ggggcaagg	gaccacggc	accgtctcct	cagc	344	
<210>	113					
<211>	344					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					
<220><223>	Synthetic Sequence					
<400>	113					
gagggtccagc	tggtagtc	tgggctgag	gtgaagaagc	ctgggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	taacattaaa	gacgactata	tacactgggt	gcagcaggcc	120
cctgaaaaag	ggcttgagtg	gatggatgg	attgatcctg	agaataatga	tagtgaatat	180
gcctcgaaat	tccgggcag	agtaccata	accgtggaca	cgtctacaaa	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtac	gtacgcttc	300
gggggctact	ggggcaagg	gaccacggc	accgtctcct	cagc	344	
<210>	114					
<211>	344					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					
<220><223>	Synthetic Sequence					
<400>	114					
gagggtccagc	tggtagtc	tgggctgag	gtgaagaagc	ctgggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	ttccatttt	gacgactata	tacactgggt	gcagcaggcc	120

cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180
gcctcgaaat tccggggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 115	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 115	
gagggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacatttat gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180
tcctcgaaat tccagggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 116	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 116	
gagggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt ttccattttttt gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaataatga tagtgaatat	180
gcctcgaaat tccagggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 117	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 117

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtac gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

gcctcgaaat tccggggcag agtaccata accgtggaca cgttacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344

<210> 118

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 118

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtac gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

tcctcgaaat tccaggccag agtaccata accgtggaca cgttacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344

<210> 119

<211> 344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 119

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtac gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt taacattttt gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatcctg agaatggta tagtgaatat	180

tcctcgaaat tccggggcag agtaccata accgtggaca cgttacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344

<210> 120
<211> 344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 120

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgtatgccg agaataatga tagtgaatat	180
tcctcgaaat tccaggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgtttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 121
<211> 344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 121

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattata gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgtatgccg agaataatga tagtgaatat	180
tcctcgaaat tccaggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgtttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344

<210> 122
<211> 344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 122

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtat gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg cttctggatt ttccattaaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120

cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatgccg agaatgatga tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccagggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 123	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 123	
gagggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt ttccattttac gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatgccg agaatgatga tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccagggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaaa cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 124	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 124	
gagggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcaagg ctctggatt ttccattttaa gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatgccg agaatgatga tagtgaatat	180
tcctcgaagt tccagggcag agtcaccata accgtggaca cgtctacaga cacagctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtac gtacgcttc	300
ggggctact gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct cagc	344
<210> 125	
<211> 344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 125

gaggtccagc tggtagtc tggttgcgtac gtgaagaagc ctggggctac agtggaaatc	60
tcctgcagg ctctggatt ttccattttac gacgactata tacactgggt gcagcaggcc	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggatgg attgatgccg agaatgtatc tagtgaatat	180

tcctcgaaat tccagggcag agtaccata accgtggaca cgtctacaga cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtt attactgtac gtacgcttc	300
gggggctact gggggcaagg gaccacggc accgtctcct cagc	344

<210> 126

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 126

caggtgcagc tacaacagtg gggcgaggc ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtc tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggagctggat ccggccagccc	120
ccagggaggc ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagggggac	300
tacgggtact acgactactg gggccaggga accctggta cccgtctcctc agc	353

<210> 127

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 127

caggtgcagc tacaacagtg gggcgaggc ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtc tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggagctggat ccggccagccc	120
ccagggaggc ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagggggac	300
tacgggtact acgactactg gggccaggga accctggta cccgtctcctc agc	353

<210> 128

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 128

caggtgcagc tacaacagtg gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 129

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 129

caggtgcagc tacaacagtg gggcgcaaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 130

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 130

caggtgcagc tacaacagtg gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc	120

ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaaacac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353
<210> 131	
<211> 353	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 131	
cggtgcagc tacaacagt gggcgaggaa ctgttgaagc ctccggagac cctgtccctg	60
atctgcgctg tctatggtgg gtccttca gtttactact ggagctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaaacac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353
<210> 132	
<211> 353	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 132	
cggtgcagc tacaacagt gggcgcaaga ctgttgaagc ctccggagac cctgtccctg	60
atctgcgctg tctatggtgg gtccttca gtttactact ggagctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaaacac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353
<210> 133	
<211> 353	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 133

caggtgcagc tacaacagtg gggcgcaaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggagctggat ccgcaggccc	120
ccacggaagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaacac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 134

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 134

caggtgcagc tacaacagtg gggcgcaaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggagctggat ccgcaggccc	120
ccacggaagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaacac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 135

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 135

caggtgcagc tacaacagtg gggcgcaaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggagctggat ccgcaggccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaacac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgagtt ttgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac	300
tacggtact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 136

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 136

caggtgcagc tacaacagt gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc 120

ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaacac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttcctg 240

aagctgagtt ttgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac 300

tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc 353

<210> 137

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 137

caggtgcagc tacaacagt gggcgcaaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc 120

ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaacac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttcctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac 300

tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc 353

<210> 138

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 138

caggtgcagc tacaacagt gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg 60

acctgcactg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgcagccc 120

ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg 240
 aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagggggac 300
 tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtccctc agc 353

<210> 139

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 139

caggtgcagc tacaacagt gggcgaggaa ctgttgaagc ctccggagac cctgtccctg 60
 acctgcgctg tctatggtgg gtccttca gtttactact ggagctggat ccgcagccc 120
 ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg 240
 aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagggggac 300
 tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtccctc agc 353

<210> 140

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 140

caggtgcagc tacaacagt gggcgaggaa ctgttgaagc ctccggagac cctgtccctg 60
 acctgcgctg tctatggtgg gtccttca gtttactact ggagctggat ccgcagccc 120
 ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg 240
 aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agagggggac 300
 tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtccctc agc 353

<210> 141

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 141

caggtgcagc tacaacagtg gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggatctggat ccgcaggccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 142

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 142

caggtgcagc tacaacagtg gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggatctggat ccgcaggccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 143

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 143

caggtgcagc tacaacagtg gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggtaactact ggatctggat ccgcaggccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 144

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 144

caggtgcagc tacaacagt gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gttttcagt ggttactact ggatctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 145

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 145

caggtgcagc tacaacagt gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gttttcagt ggttactact ggatctggat ccgcagccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattgggaa atcaatata gtggaaagcac caactacaac	180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttccctg	240
aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agc	353

<210> 146

<211> 353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 146

caggtgcagc tacaacagt gggcgccagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctg	60
acctgcgcgtg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggatctggat ccgcagccc	120

ccagggagg ggctggagt gattgggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctcg	240
aagctgaatt ctgtgaccgc tgccggacacg gccgtgtatt actgtgtgag agaggggaac	300
tacggtgact acgactactg gggccaggga accctggta ccgtctccctc agc	353
<210> 147	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 147	
gatgtggtga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct ataaagtttcaaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttttttttt tattttgtct ctaaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 148	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 148	
gatgtggtga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat ctaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct ataaagtttcaaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttttttttt tattttgtct ctaaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 149	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 149

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct ataaaggttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagtgccagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtct ctaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcccggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 150

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 150

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct atggaggttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagtgccagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtct ctaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcccggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 151

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 151

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct ataacgttca caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagtgccagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtct ctaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcccggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 152
<211> 342
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 152

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtatg gaaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccatgtatc atagcgtttc caaccgattt 180

tctggagtg cagatagtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga tttttgtt tattttgtct ctaaagtac acatgttccg 300
taeacgttcg gcggagggac caaggtggat atcaaacggat 342

<210> 153
<211> 342
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 153

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtatg gaaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccatgtatc ataaagtttc caaccgattt 180

tctggagtg cagatagtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga tttttgtt tattttgtct ctaaagtac acatgttccg 300
taeacgttcg gcggagggac caaggtggat atcaaacggat 342

<210> 154
<211> 342
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 154

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtatg gaaacaccta ttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct ataaagttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgct cgcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 155	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 155	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct ataaagttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgct gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 156	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 156	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gatgttagtca gagccttgta cacagtgtat gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct ataaagttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgct ctcaaagtac atatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 157	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 157

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagttagtca gagccttgta cacagtgtgaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct ataaaatttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttttctcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gggggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 158

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 158

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagttagtca gagccttgta cacagtgttcaaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct atctagtttcaaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttttctcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gggggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 159

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 159

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagttagtca gagccttgta cacagtgttcaaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct ataaagtttcaaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttttctcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gggggggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 160

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 160

gatgtggta tgacccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct ataaagttt caaccgattt	180

tctggagtgc cagatagggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttttgggtt tattttgct gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggaggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 161

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 161

gatgtggta tgacccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtattt caaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct atctagttt caaccgattt	180

tctggagtgc cagatagggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttttgggtt tattttgct ctcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggaggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 162

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 162

gatgtggta tgacccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtatg gaaacaccta ttacattgg	120

tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctagttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttcg gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 163	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 163	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gaggcttgta cacagtgtat gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctaatttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttcg gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 164	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 164	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gaggcttgta cacagtgtat gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctagttc caaccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttcg gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 165	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 165

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtattt caaacaccta tttacatttg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct ataaaatttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtct ctaaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gggaggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 166

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 166

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtattt caaacaccta tttacatttg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct ataaaatttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtcg gtcaaagtac acatgttccg	300
tacgcgttcg gggaggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

<210> 167

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 167

gatgtggta tgaccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgtatg gaaacaccta tttacatttg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgtatct ataaaatttc caaccgattt	180

tctggagtgc cagataggtt cagttggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgggggtt tattttgtct ctaaaagtac atatgttccg	300
tacgcgttcg gggaggac caaggtggag atcaaacgga ct	342

tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctaatttca acccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgcgtt caaaatgtac atatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 171	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 171	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gcccgcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gaggcttgta cacagtgtatc gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctagtttca acccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgcgtt caaaatgtac atatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 172	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 172	
gatgtggta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gcccgcctcc	60
atctcctgca gaagtagtca gaggcttgta cacagtgtatc gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctcctgatct atctagtttca acccgattt	180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tttgggtt tattttgcgtt caaaatgtac atatgttccg	300
tacgcgttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgga ct	342
<210> 173	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 173

```
gatgtggta tgacccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc      60  
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgatt caaacaccta ttacattgg      120  
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgtatct ataaagttc caaccgattt      180
```

tctggagtgc cagatagggtt cagtgccagc ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttttgcgttcaaaatgttccg 300
taacgcgttcg gcgaggggac caagggtggat atcaaacggatct 342

<210> 174

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 174

```
gatgttgtga tgacccagac tccactctc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc      60  
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgatt caaacaccta ttacattgg      120  
tacctgcaga agccaggecca gtctccacag ctctgtatct atctagttc caaccgattt      180
```

tctggagtc cagataggc cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttgc ctcaaagtac acatgttccg 300
taacgcgttcg gcgaggggac caagggtggag atcaaacggca ct 342

<210> 175

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 175

gatatcgta tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgatt caaacaccta ttacatattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atcttagttc caaccgattt 180

tctggagtgc cagatagggtt cagttggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga ttttttttttgcgtt gtcaaagtac acatgttccg 300
taacgcgttcg gcggaggggc caagggtggag atcaaacggca ct 342

<210> 176
<211> 342
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 176

gatatcgtga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgatt caaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgtatct ataaagttc caaccgattt 180

tctggagtg 240
cagatagtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc
agccgggtgg 300
aggctgagga tttttgcgtt tattttgcgtt gtcggatgtt acatgttccg
tae 342
cggttcg gcgaggac caaggtggat atcaaacggat
<210> 177
<211> 342
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 177

gatatcgtga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gaagtagtca gagccttgta cacagtgatt caaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgtatct atctagttc caaccgattt 180

tctggagtg 240
cagatagtt cagtggcagc ggatcaggga cagattcac actgaaaatc
agccgggtgg 300
aggctgagga tttttgcgtt tattttgcgtt gtcggatgtt acatgttccg
tae 342
cggttcg gcgaggac caaggtggat atcaaacggat
<210> 178
<211> 345
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 178

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
atacttgcc 120
aggcgatgtca ggacatttagc aactatata attggatgtca gcagaaaccca 180

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgt gcatccaatt tgaaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tggacagat ttacttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg cagtgtatta ctgtcaacag agttacagta ccctgatcac cttcgccaa	300
gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtc	345
<210> 179	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 179	
gacatccaga tgacctagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc	60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactattaa attggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatttggaa acaggggtcc catcaaggtt cagtggaaat	180
ggatctggaa cagattttac tttcaccatc agcagcctgc agcctgaaga tattgcagt	240
tattactgtc aacagagtta cagtaccctg atcacctcg gccaaggac acgactggag	300
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	330
<210> 180	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Sequence	
<400> 180	
gacatccaga tgacctagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc	60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactattaa attggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatttggaa acaggggtcc catcaaggtt cagtggaaat	180
ggatctggaa cagattttac tttcaccatc agcagcctgc agcctgaaga tattgcagt	240
tattactgtc aacagagtta cagtaccctg atcacctcg gccaaggac acgactggag	300
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	330
<210> 181	
<211> 114	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa1 is asparagine (Asn) or serine (Ser)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa2 is lysine (Lys), tyrosine (Tyr), or asparagine (Asn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(38)

<223> Xaa3 is lysine (Lys) or glutamine (Gln)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa4 is isoleucine (Ile) or methionine (Met)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (53)..(54)

<223> Xaa5 is alanine (Ala) or proline (Pro)

Xaa6 is glutamic acid (Glu) or methionine (Met)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa7 is glycine (Gly), asparagine (Asn), or aspartic acid (Asp)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)..(59)

<223> Xaa8 is glutamic acid (Glu) or glutamine (Gln)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(61)

<223> Xaa9 is alanine (Ala) or serine (Ser)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa10 is glutamine (Gln) or arginine (Arg)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa11 is aspartic acid (Asp) or asparagine (Asn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (82)..(82)

<223> Xaa12 is glutamic acid (Glu) or lysine (Lys)

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

<210> 182

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

<210> 183

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

<210> 184

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Gln Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 185

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 185

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 186

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ala Glu Asn Asp Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 187

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 187

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ala Gln Ser
85 90 95Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

115 120

<210> 188

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 188

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

115 120

<210> 189

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 189

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val		
115	120	
<210> 190		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa1 Q,V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa2 L,V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa3 V,K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa4 R,K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa5 S,T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa6 L,I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa7 T,K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(38)

<223> Xaa8 K,Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa9 R,A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa10 E,G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> Xaa11 Q,K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa12 I,M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa13 N,Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (67)..(67)

<223> Xaa14 K,R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa15 A,V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa16 L,I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa17 A,T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa18 N,D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (78)..(78)

<223> Xaa19 I,T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(79)

<223> Xaa20 V,A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (81)..(81)
<223> Xaa21 L,M
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (82)..(82)
<223> Xaa22 H,E
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (83)..(83)
<223> Xaa23 F,L
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (87)..(87)
<223> Xaa24 T,R
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (97)..(97)
<223> Xaa25 T,A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa26 L OR ABSENT
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (99)..(99)
<223> Xaa27 F OR ABSENT
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (100)..(100)
<223> Xaa28 A OR ABSENT
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (101)..(101)
<223> Xaa29 Y OR ABSENT
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (102)..(102)
<223> Xaa30 W OR ABSENT
<220><221> MISC_FEATURE
<222>
(103)..(103)

<223> Xaa31 G OR ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> Xaa32 T,L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (113)..(113)

<223> Xaa33 S,T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (114)..(114)

<223> Xaa34 L,V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (115)..(115)

<223> Xaa35 I,T

<400> 190

Glu Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Xaa Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20	25	30
----	----	----

Tyr Met Phe Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Xaa Gly Leu Glu Trp Xaa

35	40	45
----	----	----

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Xaa Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Gln Asp Xaa Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Xaa Xaa Xaa Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110
-----	-----	-----

Xaa Xaa Xaa Val Ser Ser Ala

115

<210> 191

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa1 N,Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa2 N,D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (97)..(97)

<223> Xaa3 T,A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (98)..(98)

<223> Xaa4 L or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)..(99)

<223> Xaa5 F or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (100)..(100)

<223> Xaa6 A or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)..(101)

<223> Xaa7 Y or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (102)..(102)

<223> Xaa8 W or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (103)..(103)

<223> Xaa9 G or ABSENT

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (104)..(104)

<223> Xaa10 T,L

<400> 191

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

<210> 192

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 192

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Asn Ile Val Tyr
 65 70 75 80

Leu His Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 193

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 193

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Met Phe Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

Ala

<210> 194

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Met Phe Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 195

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Met Phe Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 196

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa1 T,S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa2 T,S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa3 S,P

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa4 L,F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa5 Q,L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa6 R,K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa7 A,S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (88)..(88)

<223> Xaa8 V,L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (109)..(109)

<223> Xaa9 L,V

<400> 196

Asp Val Val Met Thr Gln Xaa Pro Leu Xaa Leu Xaa Val Thr Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30
----	----	----

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Xaa Xaa Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Xaa Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85	90	95
----	----	----

Ala His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Arg

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 197

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 198

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 198

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 199

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 199

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 200

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 200

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30	
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly			
85	90	95	
Ala His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	
Arg			

【심사관 직권보정사항】**【직권보정 1】****【보정항목】** 청구범위**【보정세부항목】** 청구항 11**【변경전】**

청구항 9의 벡터를 포함하는 단리된 세포.

【변경후】

청구항 10의 벡터를 포함하는 단리된 세포.